

**Die Pankreastransplantation
im Tierversuch
- Erfassung der Insulinreserven durch
maximale Betazell-Stimulation -**

Vorgelegt

von

Karl Josef Paul

aus

Vohenstrauß

*Diss. Erlangen
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0111

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. F.P. Gall

Die Pankreastransplantation im Tierversuch
- Erfassung der Insulinreserven durch maxi-
male Betazell-Stimulation -

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Karl Josef Paul
aus Vohenstrauß

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Meister
Korreferent: Prof. Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 14.05.1984

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz.
Dr.med. R. Meister für die Anregung und für
die Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit,
sowie für sein stetes Interesse an den Unter-
suchungen und seine tatkräftige und geduldige
Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. F.P. Gall, Direktor der
Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen,
danke ich für die Übernahme des Korreferates.

INHALTSÜBERSICHT

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Eigene Vorhaben	3
2.1.	Erfassung der Insulinreserven durch maximale Betazell-Stimulation	3
3.	Material und Methoden	4
3.1.	Versuchstiere	4
3.1.1.	Induktion des Diabetes mellitus	5
3.1.2.	Technik der Pankreastransplantation	6
3.1.3.	Versuchsgruppen	8
3.2.	Maximale Betazell-Stimulation (MBS)	8
3.3.	Analysen	10
3.4.	Normbereiche für Glukose, Insulin, Glu- kagon und Somatostatin bei der Ratte	11
4.	Ergebnisse	11
4.1.	Diabetesinduktion mittels Streptozotocin	11
4.1.1.	Gewichtsverlust in Abhängigkeit vom Aus- gangskörpergewicht der Tiere	11
4.1.2.	Letalität in Abhängigkeit vom Ausgangs- körpergewicht der Tiere	12
4.1.3.	Blutzuckerspiegel nach Diabetesinduktion	13
4.1.4.	Reversibilität des diabetesbedingten Ge- wichtsverlustes nach Pankreastransplanta- tion	15
4.2.	Maximale Betazell-Stimulation	16
4.2.1.	Blutzuckerspiegel der einzelnen Ver- suchsgruppen	16
4.2.2.	Insulinblutspiegel der einzelnen Ver- suchsgruppen	19

4.2.3. Somatostatinblutspiegel der einzelnen Versuchsgruppen	22
4.2.4. Glukagonblutspiegel der einzelnen Versuchsgruppen	23
4.2.5. Vergleich der Flächenintegrale der Kurvenverläufe der vier Parameter	25
4.3. Berechnungen und statistische Auswertung	27
5. Diskussion	27
5.1. Erfahrungen mit streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus bei der Ratte	27
5.2. Interpretation der Ergebnisse nach MBS	28
6. Zusammenfassung	34
7. Literaturverzeichnis	36
8. Tabellenteil	40
8.1. Erläuterungen	40
8.2. Maximale Betazell-Stimulation (MBS) - Einzelwertdarstellung und Kurvenverläufe -	42
8.3. Signifikanzüberprüfung mittels Vergleich der Flächenintegrale der einzelnen Gruppen untereinander	51
8.4. Statistik der Flächenintegrale	55

1. Einleitung

In alten medizinischen Schriften aus Ägypten, Indien und China ist bereits vom Diabetes mellitus als einer Krankheit, die eine übermäßige Urinausscheidung bewirkt, die Rede. Die Ursache für diese Krankheit blieb jedoch lange Zeit unbekannt. Erst im Jahre 1688 entdeckte BRUNNER, daß eine Pankreatektomie bei Hunden Polydipsie und Polyurie hervorrief. Die Bedeutung dieser Beobachtung wurde zu jener Zeit nicht erkannt. Erst in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts wurde erkannt, daß der süße Geschmack des Urins durch den Zuckergehalt verursacht wurde.

MERING und MINKOWSKY (19) fanden 1889, daß das Pankreas mit seinen Langerhansschen Inselzellen das Schlüsselorgan für den Glukosemetabolismus ist.

1922 berichteten BANTING und BEST von einem aus vorher duktiligierten Pankreata gewonnenem Extrakt, das den Blutzuckerspiegel von pankreatektomierten Hunden senkte.

Ein Extrakt aus Schweinebauchspeicheldrüsen, später Insulin genannt, vermochte auch beim Menschen den Blutzuckerspiegel zu senken. Dieser therapeutische Fortschritt ermöglichte die Senkung der exzessiven Hyperglykämie juveniler Diabetiker. Bald wurde jedoch offensichtlich, daß mit dem Insulin zwar der Blutzuckerspiegel gesenkt werden konnte, daß sich damit jedoch nicht die sekundären Gefäßkomplikationen wie Retinopathie, Nephro- und Neuropathie, sowie Mikro- und Makroangiopathie, die beim juvenilen Diabetiker nach langjähriger Erkrankung manifest werden, verhindern ließen.

Es erwuchs deshalb der Gedanke, mit einer Verpflanzung des Pankreas als Gesamtorgan oder als Segment die Regula-

tion des Blutzuckers wiederherzustellen, und damit Spätkomplikationen vermeiden zu können.

Bereits 1892 verpflanzte MINKOWSKY (20) einen gestielten Pankreasanteil unter die Bauchdecke. Einige Jahre später versuchte man im allogenen System mit fetalen bzw. neonatalen Pankreasanteilen eine Transplantation durchzuführen. Erfolge konnten hierbei nur sehr kurzzeitig erzielt werden. Seitdem hat es vielfältige experimentelle Ansätze gegeben Pankreas als Ganzes oder als Fragment zu Übertragen.

Seit 1960 gibt es zahlreiche Publikationen, die sich mit den verschiedensten tierexperimentellen Transplantationstechniken befassen. Anfangs überwogen die pankreato-duodenalen Transplantationen (SEDDON und HOWARD 1966, OTA 1967, GRENIER 1967, MARCHAL 1967, JOISON 1967, HIMAL 1969, GNUDI 1970, ZIMMERMANN 1973), danach, nicht zuletzt wegen der Mißerfolge dieser Methode die Transplantation duktiligierter Organe (CHAYA 1966, SEDDON und HOWARD 1966, TEIXEIRA 1966, REEMTSMA 1968, MERKEL 1968, HUGUET 1969, CERRA 1970, PEMBERTON 1971, WESTHROEK 1971).

KELLY (14) führte 1967 die erste humane Pankreastransplantation durch.

LACY und KOSTIANOVSKY (17) versuchten 1967 mittels Inselzellisolation und nachfolgender Transplantation eine neue Lösung zu finden. Die Erfolge im syngenem System konnten bei Allotransplantation nicht nachvollzogen werden, weil die Inseln hier nach kurzer Zeit der Immunabwehr zum Opfer fielen.

Zur Zeit ist die Transplantation duktokkludierter Organe

favorisiert. Vorteile gegenüber den anderen Techniken liegen vor allem in der Frühphase, da diese Methode eine wesentlich geringere Komplikationsrate aufweist (8).

Derzeit werden folgende Konzepte zur Behandlung des juvenilen Diabetes mellitus diskutiert und experimentell untersucht:

- Die Pankreasorgan-Transplantation (3,4,5,8,9)
- Die Inselzell-Transplantation (7,15,16,18)
- Die künstliche Betazelle (24)

2. Eigene Vorhaben

2.1. Erfassung der Insulinreserven durch maximale Betazell-Stimulation (MES)

Die Funktion des transplantierten Pankreas wurde in den meisten bislang durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen an der Lebensverlängerung diabetischer Tiere und an der Besserung der für den Diabetes mellitus typischen Krankheitssymptome wie Gewichtsverlust, Polydipsie, Polyurie und Glukosurie überprüft. Als laborchemisch meßbarer Parameter wurde meist der Blutzuckergehalt, nüchtern und gefüttert, angegeben. Nur in sehr wenigen Arbeiten werden Angaben über das Verhalten der pankreasspezifischen Hormone (Insulin, Glukagon, Somatostatin) nach Transplantation gemacht.

Ziel dieser Arbeit war die Erfassung der maximalen Insulinreserven pankreastransplanterter diabetischer Ratten im Vergleich mit gesunden Tieren. Dabei wurde der in der Klinik übliche Test der maximalen Betazell-Stimulation in modifizierter Form verwendet. Dieser Test ist nicht physiologisch. Er versucht durch Kombination verschiedener an den Inselzellen angreifender Substanzen eine maximale

Insulinfreisetzung zu erreichen. Erstens durch die Sensibilisierung über die zirkulierende Glukose; zum zweiten über die sogenannte entero-insuläre Querverbindung, wobei neurale und humorale Faktoren eine Insulinfreisetzung bewirken (26).

Zum dritten über die direkt an der Betazelle angreifenden Substanzen Glukagon und Tolbutamid.

3. Material und Methoden

3.1. Versuchstiere

Zur Verwendung kamen weiße LEWIS-Ratten (Firma Ivanovas, Kisslegg, Allgäu), die über mehrere Generationen als Inzuchtstamm gezogen waren. Die Untersuchung der endokrinen Regulationsvorgänge nach Pankreastransplantation konnte somit im quasi-syngenem System unter Vernachlässigung der immunologischen Abwehrreaktion vorgenommen werden.

Das Körpergewicht der ausschließlich männlichen Tiere bewegte sich zwischen 175 und 350 g, wobei das Gewicht der Mehrzahl der Tiere zwischen 200 und 250 g lag. Zur Bestimmung der Nüchtern-Blutzuckerspiegel wurden die Tiere jeweils 16 Stunden bei freiem Zugang zu Wasser nüchtern gesetzt.

Die Injektion von Streptozotocin zur Diabetesinduktion erfolgte in kurzer Äthernarkose bei nicht nüchternen Tieren.

Die Scheinoperationen und Transplantationen wurden in Äthernarkose, die Belastungsteste in intraperitonealer Nembutalnarkose durchgeführt (Dosis: 0,1 ml/100 g Körpergewicht Pentobarbital-Natrium 50 %), weil Nembutal im Gegensatz zu Äther den Glukoseblutspiegel und die Hormonsekretion des Pankreas nicht wesentlich verändert (1).

3.1.1. Induktion des Diabetes mellitus

Zur Diabetesinduktion wurde Streptozotocin, ein vorwiegend Betazell-toxisches Agens verwendet, das eine dem juvenilen Insulinmangeldiabetes ähnliche Hormonkonstellation induziert.

Streptozotocin (23) (Upjohn Inc. Kalamazoo, Michigan, USA) wurde, wie von der Herstellerfirma empfohlen, mit Citratpuffer aufgelöst und innerhalb der darauffolgenden halben Stunde i.v. injiziert. Die Injektion erfolgte in kurzer Äthernarkose über die Penisvene in einer Dosierung von 65 mg/kg Körpergewicht.

Zur Feststellung der diabetischen Stoffwechsellage wurde am 3. und 7. Tag nach Streptozotocin-Injektion beim nüchternen Tier der Blutzuckerspiegel aus der Schwanzvene bestimmt (Hexokinase-Methode). Parallel dazu wurden auch die klinischen Zeichen des Diabetes mellitus (Gewichtsabnahme, Polydipsie, Polyurie und Glukosurie) registriert. Als diabetisch eingestuft wurden Tiere, die bei zweimaliger Überprüfung Nüchtern-Blutzuckerwerte über 200 mg% vorwiesen.

3.1.2. Die Methode der Pankreastransplantation

Die Transplantation des Pankreas wurde an der Ratte in der Technik von LEE (San Diego, pankreato-duodenale Transplantation) durchgeführt. Bei dieser Methode wird das Pfortaderblut des transplantierten Pankreas in die Vena cava des Empfängertieres drainiert. Dadurch wird der Leberkreislauf umgangen. Diese Situation ist analog der humanen Transplantation und führt zu einer primär systemischen Drainage der sezernierten Hormone des transplantierten Pankreas.

Bei dieser Transplantationstechnik wird das Duodeno-Pankreas mittels eines kurzen Bauchtaortensegments, das die Arterien zum Transplantat enthält, mit der infrarenalen Aorta des Empfängertieres, und die Spender-Vena portae mit der infrarenalen Vena cava des Empfängertieres anastomosiert. Das mit Übertragene Duodenum wird proximal ligiert und End zu Seit mit dem Empfänger-Duodenum anastomosiert.

In den beiden nachfolgenden Abbildungen ist die Methode der Pankreastransplantation schematisch und in situ dargestellt.

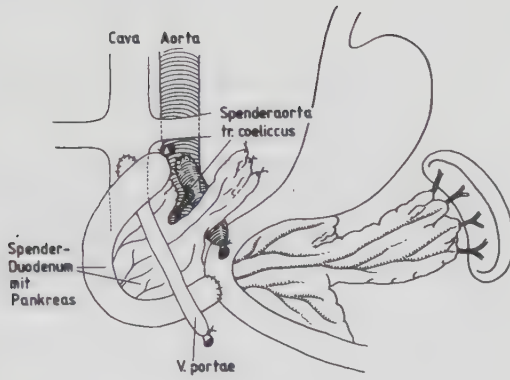


Abb. 1: Schematische Darstellung der Pankreastransplantation mit den Anastomosen



Abb. 2: Situs nach Duodeno-Pankreas-Transplantation

3.1.3. Versuchsgruppen

Es wurden insgesamt sechs Gruppen gebildet, bestehend aus jeweils sechs Tieren:

- Gruppe I : Kennziffer = Nb0, gesundes Kollektiv ohne Scheinoperation
- Gruppe II : Kennziffer = Nb12, gesundes Kollektiv mit Scheinoperation zum Zeitpunkt der Transplantation in den anderen Gruppen
- Gruppe III: Kennziffer = Sb0, Streptozotocin-diabetische Tiere ohne Scheinoperation
- Gruppe IV : Kennziffer = Sb12, Streptozotocin-diabetische Tiere mit Scheinoperation
- Gruppe V : Kennziffer = NSb12, Streptozotocin-diabetischen Tieren wurde ein funktionstüchtiges Pankreas transplantiert
- Gruppe VI : Kennziffer = NNb12, gesunden Tieren wurde zusätzlich ein funktionstüchtiges Pankreas transplantiert

3.2. Maximale Betazell-Stimulation (MBS)

Der Funktionstest wurde in einem Zeitraum von 90 Minuten durchgeführt. Er unterteilt sich in zwei Komponenten:

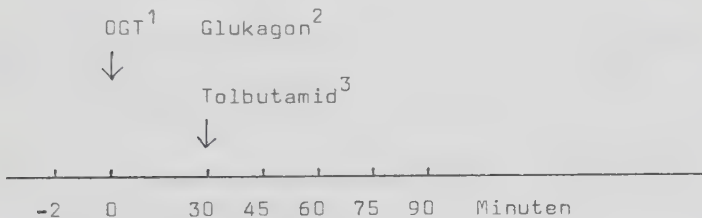
- die orale Glukosebelastung (OGT)
- die intravenöse Glukagon-Tolbutamid-Injektion

Die Tiere wurden folgendermaßen vorbereitet:

- 16 Stunden Nüchternheit bei freiem Zugang zu Wasser
- intraperitoneale Nembutalnarkose (Pentobarbital-Natrium 50% 0,1ml/100g Körpergewicht)
- Fixierung der Tiere in Rückenlage
- mediane Laparotomie nach Rasur und Desinfektion des Abdomens

- Darstellung der Vena cava inferior oberhalb der Einmündung der Venae renales
- Applikation der Glukose 50% verdünnt auf 4 ml Aqua dest. durch Direktpunktion intragastral (1,462 g/kg Körpergewicht)
- Injektion des Glukagon-Tolbutamid-Gemisches durch Direktpunktion der Vena cava inferior (16 μ g bzw. 24 mg/kg KG)
- Blutentnahme zu den vorgegebenen Zeitpunkten durch Direktpunktion der Vena cava inferior

Injektions- und Blutentnahme-Zeitpunkte:



ad 1) 1,462 g Glukose kg/Körpergewicht

ad 2) 16 μ g/kg Körpergewicht

ad 3) 24 mg/kg Körpergewicht

Zu den Zeitpunkten -2, 30, 45, 60, 75, und 90 Minuten wurden aus der Vena cava inferior 0,63 ml Blut mit einer Insulinspritze entnommen. In diese Spritze wurden zuvor 0,07 ml eines Gemisches aus Proteinaseinhibitor⁺ und EDTA⁺ gegeben. Danach erfolgte die sofortige Zentrifugation bei 4°C und 3000 rpm und die Lagerung in Eppendorf-Röhrchen bei -30°C.

⁺1,2 mg EDTA, 500 U Trasylol (Bayer AG) pro ml Blut

3.3. Analysen

Die Hormon- (Insulin, Glukagon, Somatostatin) und Glukosebestimmungen wurden in Plasmaverdünnungen 1:4 (ein Teil Plasma und drei Teile Verdünnungslösung) durchgeführt.

Radioimmunologische Hormonbestimmungen:

- 1.) Insulin mittels Test-Packung Insik-3, (Isotopendienst West, Dreieich) mit Doppel-Antikörper-Methode gegen einen Ratten-Insulin-Standard (Nova, Kopenhagen, Dänemark).
- 2.) Glukagon in einem Dysäquilibrium-assay (modifiziert nach AQUILAR-PARADA et al., 1969 (2)) unter Verwendung eines Kaninchen-Antiserums 30 K der Dallas Diabetes Foundation. Als Standard und Tracer wurde porcines Glukagon (Nova, Kopenhagen, Dänemark) verwendet. Chromatographie nach JØRGENSEN und LARSEN (12), 1972.
- 3.) Somatostatin, unter Verwendung des Kaninchen-Antiserums K 17 (Ferring, Kiel), Endverdünnung 1:500 000⁺. Als Standard wurde synthetisches zyklisches Somatostatin (Bachmann, Bubendorf, Schweiz), als Tracer Tyr¹-Somatostatin (Bachem) verwendet.

Enzymatische Glukosebestimmung:

Die Glukose wurde enzymatisch gemessen (Oxidase-Methode, Glucoanalyzer, Beckman, Palo Alto).

⁺:Einzelheiten siehe W. ENGELHARDT; P.O. SCHWILLE (6)

3.4. Normbereiche für Glukose, Insulin, Glukagon und Somatostatin bei der Ratte

Glukose:	60 - 95 mg %
Insulin:	5 - 30 μ U/ml
Glukagon:	25 - 150 pg/ml
Somatostatin:	30 - 450 pg/ml

4. Ergebnisse

4.1. Diabetesinduktion mittels Streptozotocin

Zur Diabetesinduktion wurde Streptozotocin (65 mg/kg Körpergewicht) i.v. injiziert. Dabei wurden innerhalb der ersten 7 bzw. 19 Tage folgende Beobachtungen gemacht:

4.1.1. Gewichtsverlust in Abhängigkeit vom Ausgangskörpergewicht der Tiere

In Abhängigkeit vom Ausgangskörpergewicht kam es zu unterschiedlichen Gewichtsverlusten (Abb. 3).

So verloren die Tiere der Gruppe mit einem Ausgangsgewicht von 300 bis 350 g 24%,
von 250 bis 300 g 19%, und
von 175 bis 250 g 15% ihres Körpergewichtes.

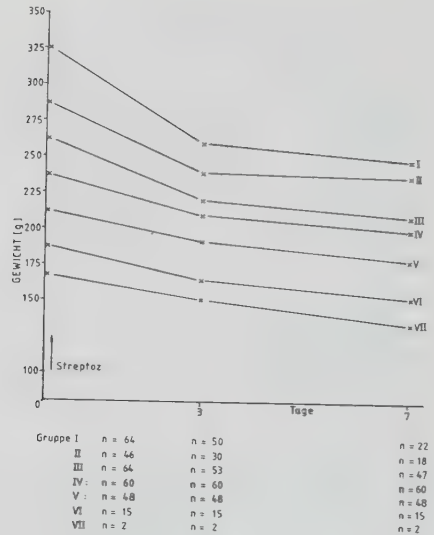


Abb. 3: Gewichtsverluste zwischen Streptozotocin-injektion und 1. und 2. Kontrolle

4.1.2. Letalität in Abhängigkeit vom Ausgangskörpergewicht

Es konnte eine klare Abhängigkeit der streptozotocin-induzierten Frühletalität (3 und 7 Tage nach Injektion) festgestellt werden. In den Gewichtsklassen bis 250 g Körpergewicht war die Letalität praktisch gleich Null. Mit zunehmendem Körpergewicht stieg die Letalität sprunghaft an. Sie betrug in der Gewichtsklasse 275 - 300 g innerhalb einer Woche 61 %, und in der Gewichtsklasse 300 - 350 g sogar 65 % (Abb. 4).

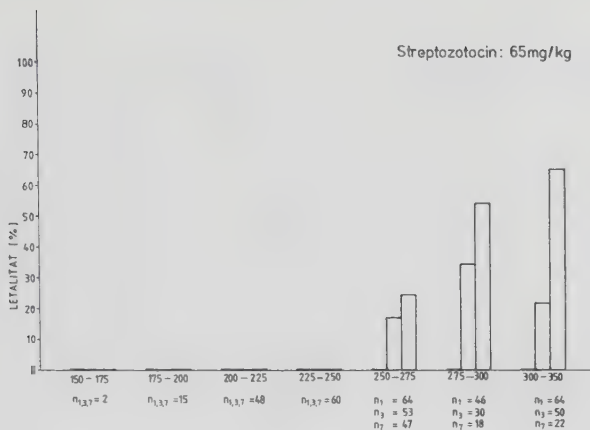


Abb. 4: Letalität der Tiere nach Injektion von 65 mg/kg Streptozotocin in Abhängigkeit vom Gewicht zwischen 1. und 7. Tag.

4.1.3. Blutzuckerspiegel nach Diabetesinduktion

Die in der Literatur berichteten konstant hohen Nüchtern-Blutzuckerspiegel konnten wir nicht erzielen. Wir betrachteten Nüchtern-Blutzuckerwerte von mehr als 200mg % als diabetisch (Abb. 5).

Zusätzlich haben wir bei den Normaltieren und den diabetischen Tieren postalimentäre Werte gemessen und dabei erheblich deutlichere Unterschiede zwischen den diabetischen und den nicht diabetischen Tieren gefunden. Den nur relativ erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwerten von 145 mg % im Mittel bei den diabetischen Ratten entsprachen postalimentäre Werte von 456 mg % im Mittel. Die Normalgruppe stieg ausgehend von einem Nüchternwert von 78 mg % im Mittel nur auf 117 mg % im Mittel an (Abb. 6).

Abb. 5: Nüchtern-Blut-
zuckerspiegel bei der
ersten und zweiten Kon-
trolle in Abhängigkeit
vom Körpergewicht

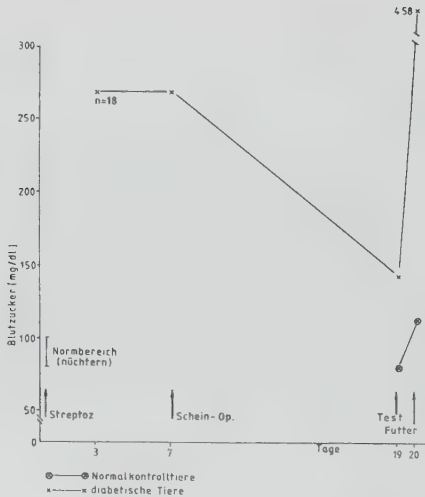
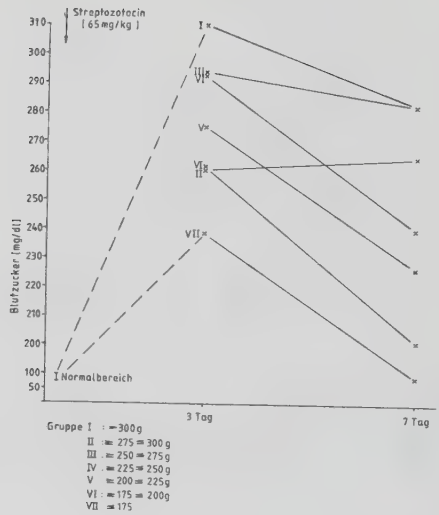


Abb. 6: Blutzucker nach Diabetesinduktion und Scheinopera-
tion nüchtern und gefüttert im Vergleich mit ge-
sunden Tieren

4.1.4. Reversibilität des diabetesbedingten Gewichtsverlustes nach Pankreastransplantation

Die diabetischen Tiere, die als diabetische Kontrollgruppe (Sb 12) und als Transplantatempfänger (NSb 12) dienten (zusammen $n=36$ Tiere), zeigten innerhalb der ersten 7 Tage als Folge der diabetischen Stoffwechsellaage einen mittleren Gewichtsverlust von 266 g auf 216 g (entsprechend 18,8 % des Ausgangskörpergewichtes). Während die diabetischen Tiere vom 7. bis 19. Tag einen weiteren konstanten Gewichtsverlust zeigten, erholten sich die pankreastransplantierten diabetischen Tiere innerhalb des gleichen Zeitraumes gewichtsmäßig soweit, daß sie das Gewicht der Normalkontrollgruppe (Nb 12) erreichten und teilweise sogar gering übertrafen. Die Normalgruppe zeigte während des gleichen Zeitraumes eine geringfügige physiologische Gewichtszunahme. Die gleiche Beobachtung konnte bei den pankreastransplantierten Normaltieren (NNb 12) gemacht werden (Abb. 7).

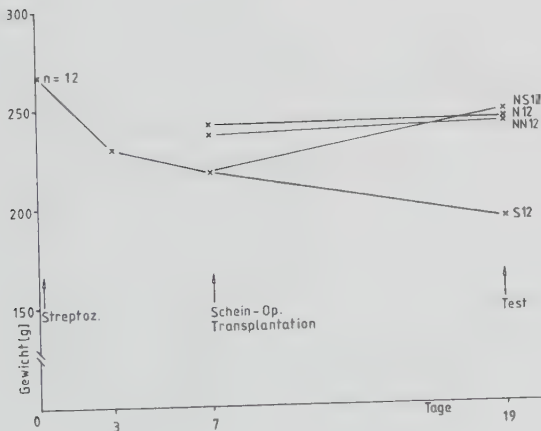


Abb. 7: Gewichtsverhalten der verschiedenen Versuchsgruppen nach Pankreastransplantation bzw. Scheinoperation

4.2. Maximale Betazell-Stimulation

Diese Funktionsprüfung setzt sich aus zwei zeitlich aufeinanderfolgenden Belastungen bzw. Stimulationen zusammen. Im ersten Abschnitt wurde den nüchternen Tieren Glukose intragastral instilliert; dieses entspricht einer oralen Glukosetoleranz (OGT). Nach dreißig Minuten erfolgte die i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid. Dadurch sollten die zuvor mit oral zugeführter Glukose sensibilisierten Beta-Zellen entspeichert werden.

Wegen der Fülle der Daten sollen hier nur Tendenzen und Grundsätzliches beschrieben werden. Die exakten Zahlen werden in einem separaten Tabellenteil demonstriert.

4.2.1. Blutzuckerspiegel der einzelnen Versuchsgruppen

a) Normaltiere

In der Gruppe der gesunden Tiere ohne Scheinoperation (Nb 0) stieg der Glukoseblutspiegel ausgehend von einem Nüchternwert von 85 mg % im Mittel innerhalb der ersten 30 Minuten (Glukoseresorptionsphase) bis 189 mg % im Mittel an. Alle sechs Tiere zeigten in diesem Abschnitt ein relativ gleiches Verhalten. Nach Injektion von Glukagon und Tolbutamid konnte bis zur 45. Minute ein weiterer Anstieg des Blutglukosespiegels auf 250 mg % im Mittel festgestellt werden. Von der 45. bis zur 60. Minute zeigte sich ein Plateau bzw. ein leichter Blutzuckerabfall. Bis zur 90. Minute erfolgte wieder ein Anstieg auf 312 mg % im Mittel (Abb.8, S.17).

Bei der Gruppe Nb 12 (Normaltiere mit Scheinoperation) ergab sich ein identisches Blutzuckerverhalten wie bei der Nb 0 - Gruppe. Die Scheinoperation scheint somit keinen Einfluß auf die Blutzuckerverläufe zu haben (Abb.9, S.17).

b) Diabetische Tiere

Die diabetischen Tiere ohne Scheinoperation (Sb 0) zeigten in der ersten Phase des Stimulationstestes, ausgehend von einem Nüchtern-Blutzuckerspiegel von 281 mg %, mit einem Anstieg auf 428 mg % im Mittel ein relativ einheitliches Verhalten. Nach Injektion von Glukagon und Tolbutamid stieg der Blutglukosespiegel bis zur 90. Minute drastisch auf 650 mg % im Mittel an (Abb. 10, S.18).

Die diabetischen Tiere mit Scheinoperation (Sb 12) zeigten in der ersten Phase des Testes ausgehend von einem mittleren Nüchternblutzuckergehalt von 175 mg % ebenfalls einen deutlichen Anstieg auf 407 mg % im Mittel. Nach Injektion von Glukagon und Tolbutamid kam es im Vergleich mit der Sb 0-Gruppe zu einem etwas flacheren weiteren Anstieg auf Blutzuckerwerte um 480 mg % (Abb.11, S.18).

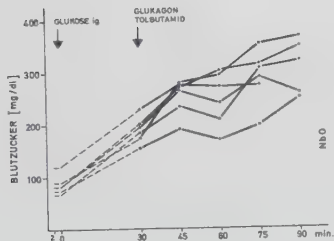


Abb.8: Blutzuckerverläufe bei den Normaltieren ohne Scheinoperation (Nb 0)

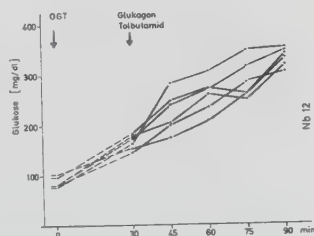


Abb.9: Blutzuckerverläufe bei den Normaltieren mit Scheinoperation (Nb 12)

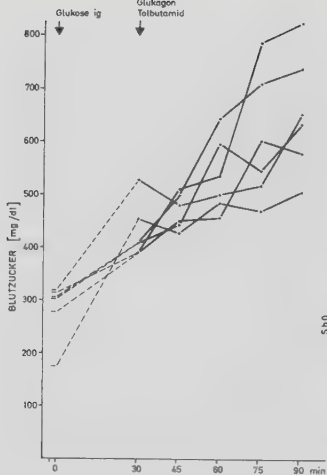


Abb. 10: Blutzuckergerade bei den diabetischen Tieren ohne Scheinoperation (Sb 0)

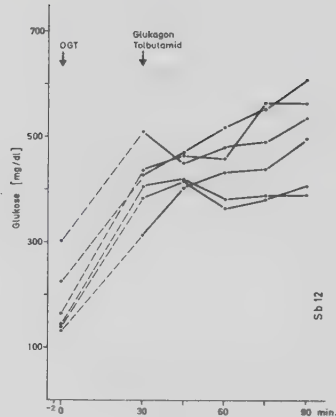


Abb. 11: Blutzuckergerade bei den diabet. Tieren mit Scheinoperation (Sb 12)

c) Transplantierte Tiere

Die pankreastransplantierten diabetischen Tiere (NSb 12) reagierten auf die intragastrale Glukosezufuhr in den ersten 30 Minuten mit einem Anstieg des Blutzuckerspiegels von 100 mg % auf 160 mg % im Mittel, vergleichbar mit dem Glukoseanstieg der Normaltiere. Auf die i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid kam es bis zur 45. Minute zu einem leichten weiteren Anstieg auf 200 mg % im Mittel, um dann bis zur 90. Minute auf 185 mg % im Mittel abzufallen (Abb. 12)

Die Normaltiere mit zusätzlichem Pankreastransplantat (NNb 12) zeigten im ersten Abschnitt, ausgehend von 70 mg % im Mittel, einen einheitlichen Anstieg auf 180 mg % im Mittel, vergleichbar mit dem Glukoseanstieg der Normaltiere. Nach i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid reagierten diese Tiere jedoch bis zur 90. Minute mit einem Abfall der Glukose auf 122 mg % im Mittel (Abb. 13).

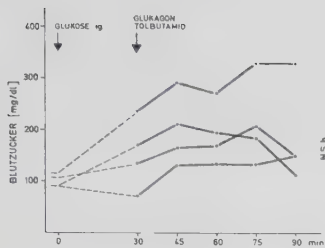


Abb. 12: Blutzuckerverläufe bei diabetischen Tieren mit Pankreastransplantation (NSb)

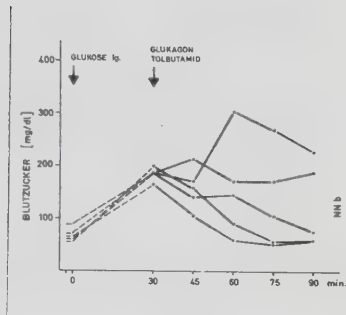


Abb. 13: Blutzuckerverläufe bei den Normaltieren mit Pankreastransplantation (NNb)

4.2.2. Insulinblutspiegel der einzelnen Versuchsgruppen

a) Normaltiere

Der mittlere basale Insulinblutspiegel betrug bei den Normaltieren ohne Scheinoperation (Nb 0) $10,6 \mu\text{U/ml}$. In der ersten Phase des Belastungstestes (orale Glukosetoleranztest) stieg der mittlere Insulinblutspiegel auf $51,6 \mu\text{U/ml}$ an. Nach i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid kam es bis zur 45. Minute zu einem weiteren Insulianstieg auf $84 \mu\text{U/ml}$ im Mittel. Dann erfolgte bis zur 90. Minute ein kontinuierlicher Abfall auf $20 \mu\text{U/ml}$ im Mittel (Abb. 14, S. 20).

Die Insulinblutspiegel der normalen Tiere mit Scheinoperation (Nb 12) gingen von einem höheren Nüchtern-Insulinblutspiegel ($17,5 \mu\text{U/ml}$) aus. Sie stiegen in den ersten 30 Minuten auf $70 \mu\text{U/ml}$ im Mittel an. Nach Injektion von Glukagon und Tolbutamid kam es bis zur 45. Minute jedoch nur bei einigen Tieren zu einem weiteren Insulianstieg. Auch in dieser Gruppe erfolgte dann bis zur 90. Minute ein Abfall auf $20 \mu\text{U/ml}$ (Abb. 15, S. 26).

b) diabetische Tiere

Die Sb 0 und die Sb 12-Gruppe reagierten praktisch identisch. Ausgehend von Nüchternwerten von $7,3 \mu\text{U/ml}$ im Mittel in der Sb 0-Gruppe und von $10,7 \mu\text{U/ml}$ in der Sb 12-Gruppe kam es weder in der ersten Phase im Rahmen der OGT noch nach zusätzlicher Stimulation durch Glukagon und Tolbutamid zu einer Reaktion, das heißt zu einem Insulinausstoß (Abb.16 u.17,S.20).

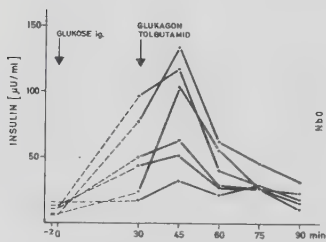


Abb.14: Insulinverläufe bei den Normaltieren ohne Scheinoperation (Nb 0)

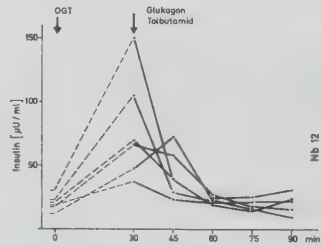


Abb.15: Insulinverläufe bei den Normaltieren mit Scheinoperation (Nb 12)



Abb.16: Insulinverläufe bei den diabetischen Tieren ohne Scheinoperation (Sb 0)

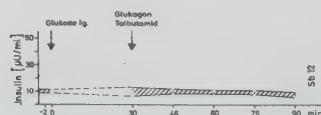


Abb.17: Insulinverläufe bei den diabetischen Tieren mit Scheinoperation (Sb 12)

c) transplantierte Tiere

Die pankreastransplantierten diabetischen Tiere (NSb 12) reagierten in der ersten Phase des Belastungstestes (OGT) mit einem Anstieg von 10,7 $\mu\text{U/ml}$ auf 20,6 $\mu\text{U/ml}$ im Mittel. Nach i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid zeigte sich ein etwas inhomogenes Verhalten. Ein Tier zeigte mit einem Wert von 296 $\mu\text{U/ml}$ einen exzessiven Insulinausstoß. Die restlichen drei Tiere stiegen auf 55 $\mu\text{U/ml}$ im Mittel an, um dann bis zur 90. Minute auf 32 $\mu\text{U/ml}$ abzufallen. Dieser Wert liegt jedoch deutlich höher als der Nüchternwert (Abb.18, S.22).

Die Normaltiere mit Pankreastransplantation (NNb 12) erreichten im ersten Abschnitt mit Ausnahme eines Tieres Insulinblutspiegel von 120 $\mu\text{U/ml}$ im Mittel, ausgehend von Basalwerten von 2,4 $\mu\text{U/ml}$ im Mittel. Nach i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid stiegen die Insulinblutspiegel aller Tiere extrem an (310 $\mu\text{U/ml}$ im Mittel). Ab der 45. Minute erfolgte bis zur 90. Minute ein Abfall auf 56 $\mu\text{U/ml}$ im Mittel, wobei auch hier noch deutlich über dem Nüchternwert liegende Blutspiegel vorlagen (Abb.19, S.22).

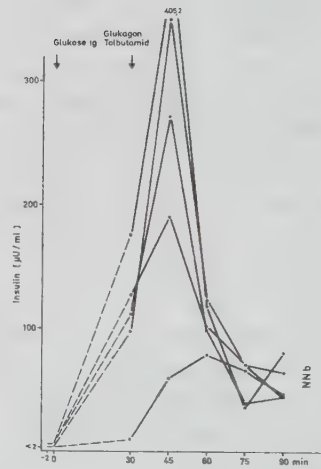
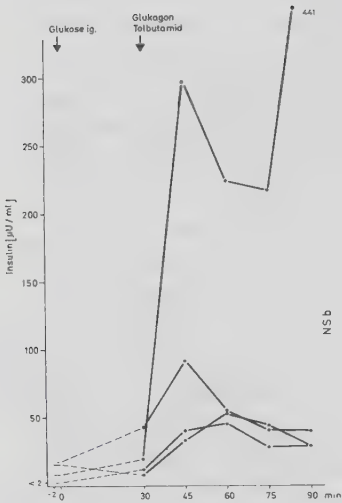


Abb.18: Insulinverläufe bei den diabetischen Tieren mit Pankreastransplantation (NSb 12)

Abb.19: Insulinverläufe bei den Normaltieren mit Pankreastransplantation (NNb 12)

4.2.3. Somatostatinblutspiegel

Bei der Auswertung der Somatostatinwerte zeigte sich ein recht inhomogenes Verhalten. Deswegen sollen die Verläufe als Bereich und Median bildlich dargestellt werden. Interpretationen erscheinen hier extrem schwierig und sollen deshalb unterbleiben (Abb.54 bis 59, S.49 im Tabellenteil).

4.2.4. Glukagonblutspiegel

Auch beim Glukagon werden nur die Kurvenverläufe (Bereich und Median) demonstriert. Auswertbar wären nur die ersten 30. Minuten, da in der 30. Minute exogen Glukagon zugeführt wurde. Die hohen Glukagon-Blutspiegel nach der 30. Minute be- weisen in jedem Falle eine exakte Applikation des Glukagons (Abb.60 bis 65, S. 50 im Tabellenteil).

Nachfolgend sollen die zuvor einzeln dargestellten Kurven- verläufe der vier Parameter (Glukose, Insulin, Glukagon und Somatostatin) zusammengefaßt und für die schein- operierten bzw. pankreastransplantierten Versuchsguppen dargestellt werden:

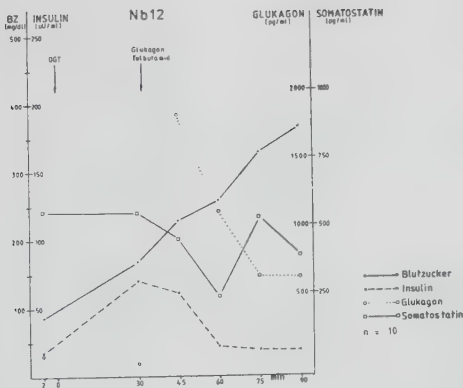


Abb.20: Normaltiere mit Schein- operation

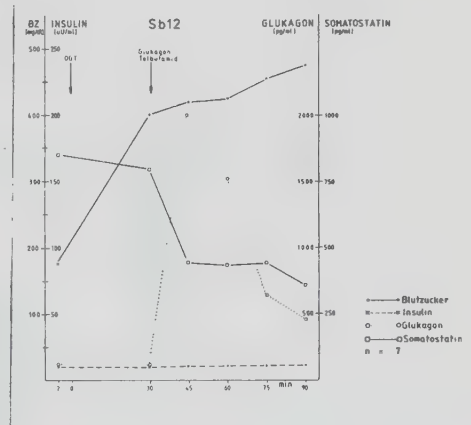


Abb.21: diabetische Tiere mit Scheinoperation

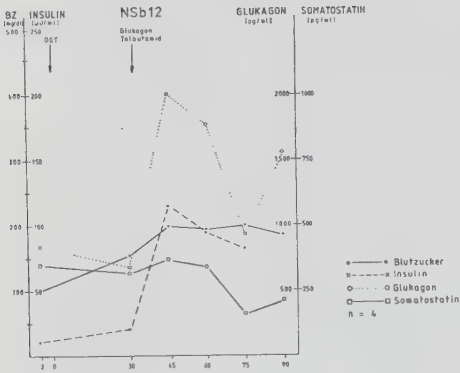


Abb. 22: diabetische Tiere
mit Pankreastransplantation

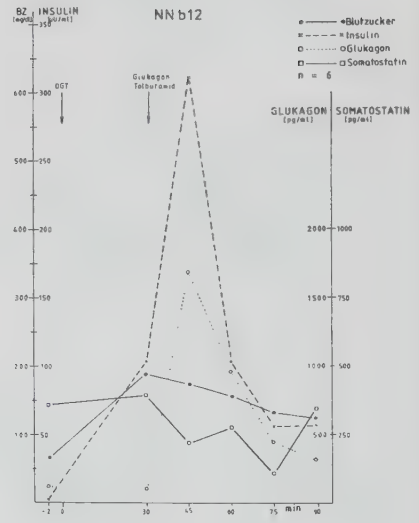


Abb. 23: Normaltiere mit
Pankreastransplantation

4.2.5. Vergleich der Flächenintegrale der Kurvenverläufe der vier Parameter

Wegen der umfangreichen Einzelergebnisse waren Vergleiche der einzelnen Zahlen praktisch nicht möglich. Es wurden deshalb die Flächenintegrale über dem Nüchternwert bestimmt und untereinander verglichen.

Die unten dargestellten Säulendiagramme der vier integrierten Parameter der einzelnen Versuchsgruppen sollen einen Eindruck über die unterschiedlichen Kurvenverläufe vermitteln (Abb.24).

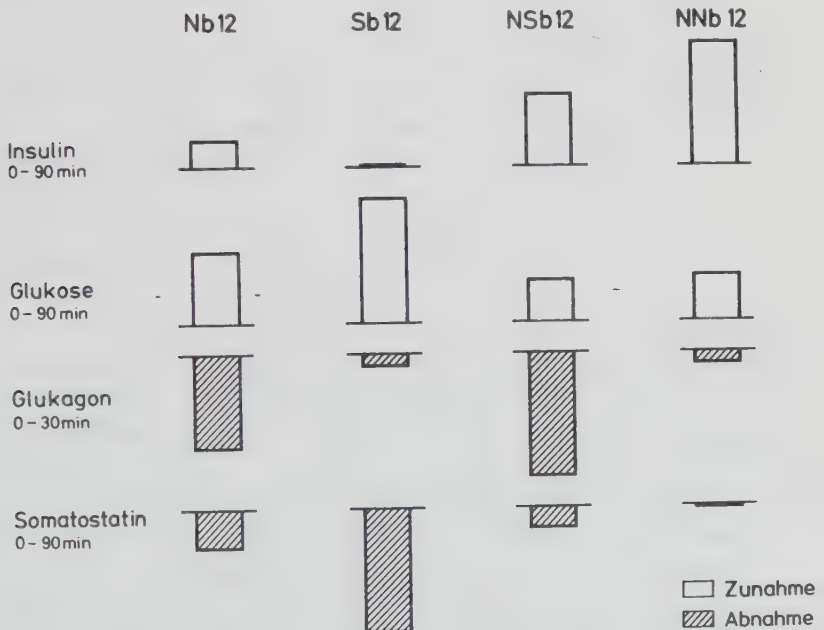


Abb.24: Relativierte graphische Darstellung der Mittelwerte der integrierten Flächen über dem Nüchternwert von Insulin, Glukose, Glukagon und Somatostatin

Soweit zwischen den einzelnen Versuchsgruppen signifikante Unterschiede bezüglich der integrierten Werte der Kurvenverläufe bestehen, wird in der nachfolgenden Tabelle zusätzlich die Signifikanzschranke (p) angegeben:

Glukose A:	Nb0 vs Sb0 $p \leq 0,01$	Sb12 vs Nsb12 $p \leq 0,01$
	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,001$	Nb12 vs NNb12 $p \leq 0,01$
Glukose B:	Nb 0 vs Sb 0 $p \leq 0,05$	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,01$
	Nb12 vs NNb12 $p \leq 0,05$	Sb12 vs NSb12 $p \leq 0,05$
Glukose C:	Nb 0 vs Sb 0 $p \leq 0,01$	Sb12 vs NSb12 $p \leq 0,01$
	Nb12 vs NNb12 $p \leq 0,05$	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,01$
Insulin A:	Nb 0 vs Sb 0 $p \leq 0,01$	Nb12 vs NSb12 $p \leq 0,01$
	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,001$	
Insulin B:	Nb 0 vs Sb 0 $p \leq 0,01$	Nb12 vs NSb12 $p \leq 0,05$
	Nb 0 vs Nb12 $p \leq 0,05$	Nb12 vs NNb12 $p \leq 0,001$
	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,001$	Sb12 vs NSb12 $p \leq 0,01$
Insulin C:	Nb 0 vs Sb 0 $p \leq 0,01$	Nb12 vs NNb12 $p \leq 0,001$
	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,001$	Sb12 vs NSb12 $p \leq 0,01$
Glukagon A-C:	alle Werte nicht signifikant	
Somatostatin B:	Sb 0 vs Sb12 $p \leq 0,01$	Sb12 vs NSb12 $p \leq 0,01$
	Nb12 vs Sb12 $p \leq 0,05$	
Somatostatin C:	Sb 0 vs Sb12 $p \leq 0,05$	Sb12 vs NSb12 $p \leq 0,05$

A umfaßt den Zeitraum zwischen 0 und 30 Minuten,

B umfaßt den Zeitraum von 30 bis 90 Minuten,

C umfaßt den Zeitraum von 0 bis 90 Minuten

Weitere Abgaben siehe Tabellenteil, Tabellen 11 bis 14

4.3. Berechnungen und statistische Auswertung

Die Versuche waren so angeordnet, daß ein varianz-analytischer Ansatz für den Vergleich der Laborparameter zu den verschiedenen Gruppen zu wählen war. Da die Variabilität dieser Parameter zu den einzelnen Gruppen sehr unterschiedlich war, wurden einheitlich nicht-parametrische Prüfverfahren angewandt. Hierzu wurde für jedes Versuchstier der zeitliche Verlauf der Parameter als Fläche über dem Nüchternwert dargestellt. Die Verteilung dieser Verlaufsflächen zu den jeweils sechs Gruppen dieses Programmes wurde mittels Rangtest nach KRUSKAL-WALLIS auf Homogenität geprüft. Waren deutliche Unterschiede in der Verteilung erkennbar ($\leq 5\%$), so wurden Einzelvergleiche zwischen jeweils zwei Versuchsgruppen mit dem U-Test von WILCOXEN durchgeführt.

Die Berechnung der Testgrößen wurde mit Hilfe des Statistik-Programmsystems SPSS 8 (21) durchgeführt.

5. Diskussion

5.1. Erfahrungen mit Streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus bei der Ratte

In vielen tierexperimentellen Studien wurden mit dem streptozotocin-induzierten Diabetes mellitus unterschiedliche Erfahrungen gemacht (10, 11, 13, 22, 25). So variieren die Aussagen über die Dosis zur Diabetesinduktion, die Letalitätsquote, das günstigste Ausgangskörpergewicht, sowie über die Reversibilität des Diabetes mellitus.

Während in anderen Forschungslaboratorien zur Diabetesinduktion Dosen zwischen 55 - 120 mg/kg Körpergewicht angegeben werden (25), die zu unterschiedlichem Erfolg bezüglich der Höhe des Blutzuckerspiegels und der Dauerhaftigkeit der diabetischen Stoffwechsellaage führten, konnten

wir in Vorversuchen eine relativ geringe therapeutische Breite feststellen; d.h. bei Unterschreiten der von uns gewählten Dosis von 65 mg/kg kam es zu keinem konstanten Diabetes mellitus und bei Überschreiten dieser Dosis kam es zu exzessiver Sterblichkeit der Tiere. Ein Grund hierfür könnte der unterschiedliche Reinheitsgrad des von verschiedenen Firmen angebotenen Streptozotocins sein.

Unsere Erfahrungen mit der Dosis von 65 mg/kg Körpergewicht, gemacht an ca. 300 Tieren mit unterschiedlichem Ausgangsgewicht, zeigten, daß bei einem Körpergewicht kleiner 250 Gramm die Letalität gleich Null war. Bei schwereren Tieren stieg die Letalität in Abhängigkeit vom Körpergewicht deutlich an (Abb.4, S.13).

Die mittelschweren Tiere von 225 - 250 g zeigten neben der geringeren Letalitätsquote auch konstantere hohe Nüchternblutzuckerspiegel (Abb.5, S.14). Deswegen wählten wir Tiere dieser Gewichtsklasse als Versuchsgruppe.

Eine Erklärung könnte darin bestehen, daß nach einer Körpergewichtszunahme von mehr als 300 g vorwiegend Fett angebaut wird und die Tiere kein eigentliches Wachstum der Organe mehr zeigen, so daß die auf das Pankreas treffende Dosis relativ zu hoch ist.

5.2. Interpretation der Ergebnisse nach MBS

a) grundsätzliche Vorbemerkungen

Da im isologen Transplantationsmodell gearbeitet werden sollte, stand als Laboratoriumstier nur die Ratte zur Verfügung. Deswegen ergaben sich einige grundsätzliche Einschränkungen.

Im Rahmen der MBS sollten Hormon- und Glukoseverläufe beobachtet werden. Dieses machte eine größere Anzahl von Blutentnahmen erforderlich. Da aus den gewonnenen kleinen Serummen gen verschiedene Parameter (Glukose, Insulin, Glukagon und Somatostatin) bestimmt werden sollten, konnte dies nur dadurch geschehen, daß mit Verdünnungsreihen gearbeitet wurde. Deswegen soll in der Interpretation weniger auf Einzelwerte und Absolutzahlen als vielmehr auf Verläufe und Kurvenintegrale eingegangen werden.

Es gibt praktisch keine Literaturhinweise, die sich mit der maximalen Betazell-Stimulation (MBS) beim pankreastransplantierten Tier befassen.

Trotzdem ist die Erfassung der endokrinen sekretorischen Kapazität einer transplantierten Bauchspeicheldrüse von wissenschaftlichem und klinischem Interesse, auch wenn sich Tierversuche nur mit Einschränkung auf die humane Situation Übertragen lassen.

Eine weitere Einschränkung der Übertragbarkeit stellt die Tatsache dar, daß in unserem Tiermodell eine pankreatoduodenale Transplantation gewählt wurde und nicht ein isoliertes Organ oder Organsegment. Das mit dem Pankreas transplantierte Duodenum stellt ein zusätzliches endokrin aktives Organ dar.

b) Interpretation

Die eigentliche Zielgruppe waren die pankreastransplantierten diabetischen Tiere im Vergleich zu den diabetischen Tieren und den Normaltieren. Als zusätzliches Tiermodell wurde die Gruppe NNb 12 geschaffen. Hierbei standen sich zwei gesunde Pankreata gegenüber - eines in situ und allen Regulationsmechanismen zugänglich, das zweite ektop implantiert und denerviert, und damit nur auf humoralem Wege erreichbar. Die besondere Fragestellung hierbei war, wie die beiden Organe nebeneinander auf eine maximale Betazell-Stimulierung reagieren würden.

Verglichen wurden somit probelaparotomierte Normalratten (Nb12), probelaparotomierte diabetische Ratten (Sb 12), pankreastransplantierte diabetische Ratten (NSb 12) und pankreastransplantierte Normalratten (NNb 12). Da sich unser Test aus eigentlich zwei verschiedenen Teilen zusammensetzt, nämlich der oralen Glukosebelastung (OGT) im Zeitraum 0 bis 30 Minuten, und der weiteren Stimulation mit Glukagon und Tolbutamid bis zur 90. Minute, sollen diese beiden Phasen auch jeweils getrennt betrachtet werden.

Der Glukoseverlauf der Normaltiere und der pankreastransplantierten diabetischen Tiere ist in der ersten Phase praktisch identisch; d.h. die Resorptionsverhältnisse bei intragastral applizierter Glukose sind durch die Transplantation nicht beeinflußt.

Erst in der zweiten Phase des Testes, also nach i.v.-Injektion von Glukagon und Tolbutamid zeigen sich Unterschiede zwischen Normaltieren (Nb 12) und pankreastransplantierten diabetischen Tieren (NSb 12).

So steigt der Blutzucker bei der Normalgruppe nahezu mit gleicher Steilheit weiter an, während die pankreastransplantierte diabetische Gruppe eine Art Plateau erreicht (Abb. 25, S.33).

Auffallenderweise ist das Insulinverhalten dieser zwei Gruppen in der ersten Phase (OGT) deutlich unterschiedlich. Das pankreastransplantierte diabetische Tier (NSb 12) setzt auf diesen oralen Stimulus bis zur 30. Minute signifikant weniger Insulin frei (Abb. 26, S.33).

Bei der Betrachtung der Insulinblutspiegel im zweiten Abschnitt zeigt sich jetzt ein Überraschender Tatbestand. Der Glukagon/Tolbutamid-Stimulus verursacht bei der pankreastransplantierten diabetischen Ratte einen deutlichen Insulinausstoß, während Glukagon/Tolbutamid bei der Normalratte keine weitere zusätzliche Insulinfreisetzung nach sich zieht. Es scheint also der physiologische Stimulus der oralen Glukosetoleranz beim Normaltier eine größere Insulinausschüttung zu bewirken als beim pankreastransplantierten diabetischen Tier, bei dem der Glukagon/Tolbutamid-Stimulus die größeren Insulinreserven lockt (Abb. 26, S.33).

Dies könnte eine Erklärung für den fehlenden weiteren Anstieg des Blutzuckerspiegels in der zweiten Phase des Testes bei der pankreastransplantierten diabetischen Gruppe (NSb 12) sein.

Daß dieses Insulin weitgehend der transplantierten Drüse entstammt, beweist der Vergleich mit den diabetischen Tieren (Sb 12), die sowohl auf die orale Stimulation als auch auf die i.v.-Injektion von Glukagon/Tolbutamid unfähig sind auch nur geringste Mengen Insulin freizusetzen (Abb.26, S.33).

Die stetig ansteigenden Blutzuckerverläufe dieser diabetischen Ratten beweisen, daß die oral angebotene Glukose rasch in die Blutbahn aufgenommen wird. Ausgehend von deutlich höheren Nüchternwerten steigt die Resorptionskurve innerhalb der ersten 30 Minuten rasch an. Auf die i.v.-Injektion von Glukagon/Tolbutamid kommt es dann zwar zu einem etwas schwächeren, jedoch weiterhin kontinuierlichen Anstieg (Abb.25, S.33).

Besonderheiten zeigten sich bei der Betrachtung der Gruppe der pankreastransplantierten Normaltiere (NNb 12). Diese Tiere haben nüchtern ausgesprochen niedrige Insulinblutspiegel; d.h. es scheint in der Nüchternphase eine gegenseitige Hemmung der beiden Pankreata vorzuliegen. Auf die orale Glukosestimulation ergibt sich ein sehr deutlicher Anstieg bis zur 30. Minute, der relativ und absolut über dem der Normalgruppe liegt. Diese Tiere reagieren auf die oral zugeführte Glukose im Gegensatz zur pankreastransplantierten diabetischen Ratte mit einer deutlichen Insulinausschüttung (Abb.26, S.33).

Hierbei scheint wie auch bei den Normaltieren (Nb 12) in der ersten Phase das autologe Pankreas bestimmend zu sein.

Die zweite Phase der Stimulation, d.h. die Gabe von Glukagon und Tolbutamid bewirkt bei der Normalgruppe mit zusätzlichem Pankreas (NNb 12) exzessivste Insulinaustöße mit Werten die um den Faktor sechs über denen der Normalgruppe (Nb 12) liegen. Dieser Insulinausstoß auf die Glukagon/Tolbutamid-Injektion muß somit zum größeren Teil der transplantierten Drüse entstammen (Abb.26, S.33).

Dieses Verhalten ist analog der pankreastransplantierten diabetischen Ratte (NSb 12), die in der ersten Phase des Testes nur geringe Mengen Insulin freisetzt, auf den Glukagon/Tolbutamid-Stimulus jedoch maximale Mengen Insulin sezerniert (Abb.26, S.33).

Bei der Normalratte mit zusätzlichem Pankreas (NNb 12) bewirkt diese exzessive Insulinausschüttung, im Gegensatz zu den anderen Versuchsgruppen in der zweiten Phase des Testes einen deutlichen Blutzuckerabfall (Abb.25, S.33).

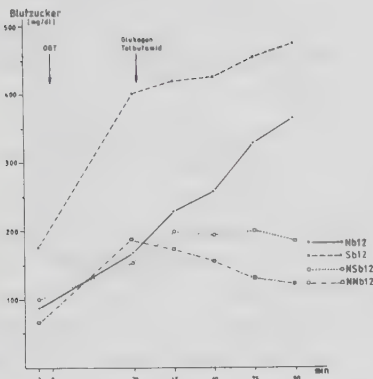


Abb.25: Blutzuckerverläufe bei gesunden (Nb 12), diabetischen (Sb 12), pankreastransplantierten diabetischen (NSb 12) und pankreastransplantierten gesunden Tieren (NNb 12) (Mittelwerte)

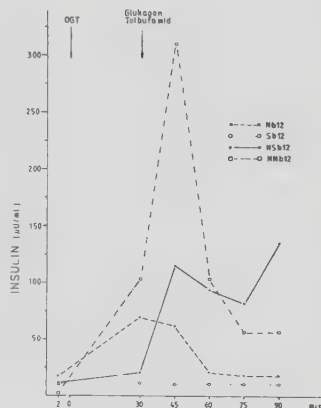


Abb.26: Insulinverläufe bei gesunden (Nb 12), diabetischen (Sb 12), pankreastransplantierten diabetischen (NSb 12) und pankreastransplantierten gesunden Tieren (NNb 12) (Mittelwerte)

Aussagen sind dahingehend zu machen:

- das transplantierte Pankreas ist stimulierbar; einerseits mittels oraler Glukosezufuhr (OGT), dieses in geringerem Maße, zum zweiten jedoch ganz deutlich durch intravenös zugeführtes Glukagon und Tolbutamid.
- das transplantierte Pankreas unterwirft sich der physiologischen Regulation, d.h. es sezerniert nicht autonom; bei den pankreastransplantierten Normaltieren (NNb 12) scheint sogar im Gegenteil eine gegenseitige Hemmung beider Pankreata zumindest in der Nüchternphase vorzuliegen. Die Nüchtern-Insulinblutspiegel dieser Gruppe liegen an der unteren Grenze des mit diesem Assay meßbaren Wertes.

6. Zusammenfassung

- Mit Streptozotocin läßt sich ein dem humanen Mangeldiabetes analoges Diabetesmodell bei der Ratte schaffen, das eine relativ ähnliche Hormonkonstellation erzeugt (Hyperglukagonämie, extremer Insulinmangel).
- Die Pankreastransplantation erwies sich als schwieriges, jedoch technisch durchführbares Manöver.
- Zielgruppe waren die pankreastransplantierten diabetischen Tiere. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:
 1. Rückbildung der sehr augenscheinlichen diabetischen Veränderungen der Tiere (dramatischer Gewichtsverlust, Polydipsie, Polyurie, Kachexie).
 2. Normalisierung von Nüchtern- und stimulierten Blutzuckerwerten analog den Normaltieren.
- Ziel der maximalen Betazell-Stimulation (MBS) war die Auslotung der maximalen Insulinreserven bei pankreastransplantierten diabetischen Ratten im Vergleich zu diabetischen und normalen Tieren.

Dabei erwiesen sich die diabetischen Tiere als überhaupt nicht mehr stimulierbar, d.h. es kam im Rahmen der maximalen Betazell-Stimulation zu keinem Insulinausstoß.

Die diabetischen Tiere mit Pankreastransplantation erwiesen sich als gut stimulierbar und zeigten bei der Stimulation durch Glukagon/Tolbutamid sogar einen größeren Insulinausstoß als die Normaltiere.

- Die gesunden Tiere mit einem zusätzlichen Pankreas zeigten in verschiedener Hinsicht Auffälligkeiten:
 1. Sie hatten grenzwertig erniedrigte basale Blutzuckerspiegel bei deutlich erniedrigten basalen Insulinblutspiegel.
 2. Sie reagierten sowohl auf die orale Glukose-Stimulation als auch auf die zusätzliche i.v.-Injektion von Glukagon/Tolbutamid mit exzessiven Insulinausstößen, die bei diesen Tieren mit Glukoseabfällen bis an die Grenze der Hypoglykämie beantwortet wurden, im Gegensatz zur Normalgruppe und der pankreastransplantierten diabetischen Gruppe, wo der Blutzucker einen geringen weiteren Anstieg zeigte bzw. ein steady state vorlag.

Als Schlußfolgerung ergibt sich:

1. Die Pankreastransplantation ist in der Lage den Nüchternblutzuckerspiegel der diabetischen Ratte zu normalisieren.
2. Mittels der maximalen Betazell-Stimulation können bei der pankreastransplantierten diabetischen Ratte die vorhandenen Insulinreserven mobilisiert werden, was beweist, daß in der transplantierten Bauchspeicheldrüse Insulin produziert und gespeichert wird. Dieses Insulin kann durch oralen Glukosereiz und mittels intravenöser Gabe von Glukagon/Tolbutamid freigesetzt werden.

7. Literaturverzeichnis

- (1) ANSLEY-GRENN, A. BIEBUCK, J.K., ALBERTI, K.G.:
Anesthesia and insulin secretion: The effects of diethyl ether, halothane, pentobarbitone sodium and ketamine hydrochloride on intravenous glukose tolerance and insulin secretion in the rat.
Diabetologia 9, 274, 1973
- (2) AQUILAR-PARADA, E., EISENTRAUT, A.M., UNGER, R.H.:
Pancreatic glucagon secretion in normal and diabetic subjects.
Am J Med Sci 237, 415-419, 1969
- (3) DICKERMANN, R.M., TWIEST, M.W., CRUDUP, J.W.,
TURCOTTE, J.G.:
Transplantation of the pancreas into a retroperitoneal jejunal loop.
Am J Surg 129, 48-54, 1975
- (4) DUBERNARD, J.-M., TRAEGER, J., NEYRA, P., BLANC-BRUNAT, N., RUITTON, A.:
Une nouvelle methode de transplantation pancreatique.
La Nouvelle Presse medicinale 7, 173-176, 1978.
- (5) DUBERNARD, J.-M., TRAEGER, J., NEYRA, P., TOURAINE, I.,
FRANCHANT, D., BLANC-BRUNAT, N.:
A new of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dogs and in man.
Surgery 84 (5), 633-639, 1978.
- (6) ENGELHARDT, W., SCHWILLE, P.O.:
Development of a sensitive somatostatin radioimmunoassay
Horm Metab Res, 1981.
- (7) FEDERLIN, K.:
Inselzelltransplantation.
Dtsch Med Wschr 105, 233-237, 1980.

- (8) GEBHARDT, C., STOLTE, M.:
Pankreasgang-Okklusion nach Injektion einer schnell-
härtenden Aminosäurelösung.
Langenbecks Arch Chir 346, 148-166, 1978.
- (9) GERMAN, R.H., BARRETT, B., STATE, D.:
Anexperimental method of segmental pancreatic trans-
plantation.
Surg Gyn Obstet 139, 744-748, 1974
- (10) GOTO, Y., BERELOWITZ, M., FROMMANN, L.A.:
Acute effects of alloxan and streptozotocin induced
insulin deficiency on somatostatin and glucagon secre-
tion by the perfused isolated rat pancreatico-duodenal
preparation.
Diabetologia 20, 66-71, 1981.
- (11) HERMANSEN, K., ORSKOV, H., CHRISTENSEN, S.E.:
Streptozotocin diabetes receptor dysfunction affecting
D-cells as well as B- and A-cells.
Diabetologia 17, 385-389, 1979.
- (12) JØRGENSEN, K.H., LARSEN, U.D.:
Purification of 125 I-glucagon by anion exchange
chromatography.
Horm Metab Res 4, 223-224, 1972.
- (13) KAZUMI, T., YOSHINO, G., MORITA, S., BABA, S.:
The effect of streptozotocin on the pancreatic A-cell
function.
Endocrinol Japan 26, 331-335, 1979.
- (14) KELLY, W.D., LILIEHEI, R.C., MERKEL, F.K., IDEZUKI, Y.,
GOETZ, F.C.:
Allotransplantation of the pancreas and duodenum along
with the kidney in diabetic nephropathy.
Surgery 61 (6), 827-837, 1967.

- (15) KRETSCHMER, G.J., SUTHERLAND, D.E.R., MATAS, A.L.,
CAIN, T.L., NAJARIAN, J.S.:

Autotransplantation of pancreatic islets without
seperation of exocrine and endocrine tissue in
totally pancreatectomized dogs.

Surgery 82 (1), 74-81, 1977.

- (16) LACY, P.E.:

Workshop on pancreatic islet cell transplantation
in diabetes.

Diabetes 27 (4), 427-429, 1978.

- (17) LACY, P.E., KUSTIANDOVSKY, O.:

Method for isolation of intact islets of Langerhans
from the rat pancreas.

Diabetes 16, 35-39, 1967.

- (18) LARSIADER, F., KOLB, E., BISWANGER, U.:

Along term functioning human pancreatic islet allo-
transplant.

Transplantation 39, 76-77, 1980.

- (19) VON MERING, J., MINKOWSKI, O.:

Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.

Arch Exp Pathol Pharmacol 26, 371, 1889.

- (20) MINKOWSKI, O.:

Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach
Exstirpation des Pankreas.

Berlin Klin Wschr 29, 90, 1892.

- (21) NIE, N.H., HALL, C.H.:

SPSS 8/Statistik-Programm-System für die Sozial-
wissenschaften, 3. Aufl.

Gustav Fischer Verlag Stuttgart-New York

- (22) PATEL, Y.C., CAMERON, D.P., BANKIER, A., MALAISSE-LAGAE, F., RAVAZZOLA, M., STUDER, P., ORCI, L.:
Changes in somatostatin concentration in pancreas and other tissues of streptozotocin diabetic rats.
Endocrinology 103 (3), 917-923, 1978.
- (23) RUDAS, B.:
Streptozotocin.
Arzneimittel Forsch (Drug Res) 22 (5), 830-861, 1972.
- (24) SIEMENS AG:
Abteilung für medizinische Technik
- (25) SLIJEPCEVIC, M., HELMKE, K., FEDERLIN, K.:
Islet transplantation in experimental diabetes of the rat. I. Comparativ studies: Pancreatectomy-Streptozotocin.
Horm Metab Res 7, 20-25, 1975.
- (26) UNGER, R.H., EISENTRAUT, A.M.:
Entereo-insular axis.
Arch Intern Med 123, 261-266, 1969.

8. Tabellenteil

8.1. Erläuterungen

Nachfolgend sind die in dieser Arbeit einzeln angeführten Daten in Tabellen und Abbildungen zusammengefaßt, und systematisch den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet.

Erläuterungen zu den Tabellen:

Oben links steht die Kennziffer der Versuchsgruppe (siehe S. 22).

Die senkrecht verlaufenden Spalten entsprechen den Einzeltieren der jeweiligen Gruppe. Waagrecht untereinander sind die Insulin-, Glukagon-, Glukose- und Somatostatinblutkonzentrationen, den einzelnen Entnahmezeitpunkten zugeordnet, aufgeführt. Im rechten Drittel der Tabelle befindet sich die zur Versuchsgruppe gehörige Statistik:

- n = Anzahl der untersuchten Proben pro Gruppe
- $\bar{x}$ = Mittelwert
- s = Standardabweichung
- $x_{0,5}$ = Median der Werte
- $\min$ = Minimalwert
- $\max$ = Maximalwert

Jeder Tabelle folgen die bildlichen Darstellungen der Werte zu den Entnahmezeitpunkten.

Für Insulin und Glukose wurden jeweils die Einzelverläufe pro Tier dargestellt.

Glukagon- und Somatostatinverläufe wurden als Bereich und Median dargestellt.

Die Tabellen 7 bis 10 enthalten die Signifikanzuntersuchungen.

Verglichen wurden jeweils die Flächenintegrale der Einzelkurven der verschiedenen Versuchsgruppen.

Die Integrale wurden wegen des kombinierten Testes in drei Abschnitte unterteilt:

Abschnitt A: Flächenintegral von 0 -30 Minuten

Abschnitt B: Flächenintegral von 30-90 Minuten

Abschnitt C: Flächenintegral von 0 -90 Minuten

Diese Integrale aller sechs Versuchsgruppen wurden mittels Rangtest nach KRUSKAL-WALLIS auf Homogenität geprüft.

Waren deutliche Unterschiede in der Verteilung erkennbar ($\leq 5\%$), wurden Einzelvergleiche zwischen zwei Versuchsgruppen mit dem U-Test nach WILCOXEN durchgeführt.

Soweit zwischen den verglichenen Versuchsgruppen signifikante Unterschiede bestanden, wurde die Signifikanzschranke (p) angegeben.

Die Tabellen 11-14 geben Auskunft über die Statistik der Flächenintegrale der gemessenen Parameter der sechs Versuchsgruppen.

8.2. Maximale Betazell-Stimulation (MBS)

- Einzelwertdarstellung und Kurvenverläufe -

Insulin µU/ml	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$s_{0,5}$	min	max
30	15,4	11,4	5,5	10,9	13,4	6,0					6	10,6	3,8	11,2	5,8	15,4
45	17,2	9,6	7,8	51,0	43,8	24,2					6	51,6	30,5	47,3	17,2	96,6
60	32,6	117,4	133,4	63,4	51,8	104,6					6	83,8	40,2	69,2	32,6	133,4
75	21,4	40,6	62,8	29,0	28,2	55,6					6	39,6	16,5	29,4	21,4	62,8
90	29,0	29,0	45,6	27,0	17,6	46,6					6	32,5	11,4	29,0	17,6	46,6
	-	18,4	31,8	15,8	10,8	23,0					5	20,0	8,0	18,4	10,8	31,8
30	130	100	90	60	100	65					6	90,8	25,8	92,5	60,0	130,0
45	140	-	105	70	95	80					5	98,0	27,1	95,0	70,0	140,0
60	-2000	230	420	125	205	930					5	146,0	754,8	1823,3	400	>2000,0
75	-2000	80	30	75	35	95					6	530,8	726,4	217,5	125	>2000,0
90	-2000	110	110	50	50	75					6	385,2	791,2	77,5	30	>2000,0
					50	75					6	399,2	784,7	87,5	50	>2000,0
30	120	81	73	81	68	89					6	85,3	18,5	81,0	68,0	120,0
45	229	195	156	199	186	172					6	189,5	25,0	188,0	156,0	229,0
60	277	262	191	168	232	278					6	251,3	34,0	262,5	191,0	278,0
75	273	239	170	303	209	296					6	248,3	52,2	242,5	170,0	303,0
90	276	287	199	312	309	353					6	289,7	51,6	290,5	199,0	353,0
	271	271	229	350	323	369					5	312,4	51,1	323,0	249,0	369,0
30	1000	333,2	185,6	284,5	247,3	312,8					6	398,1	300,7	208,7	185,6	1000
45	>1000	168,5	190,6	317,9	193,5	169,2					6	340,0	328,2	191,2	168,5	>1000
60	228,4	201,7	133,6	54,2	322,1	355,6					6	215,0	113,2	215,1	54,2	355,6
75	179,5	206,4	115,9	161,3	241,4	732,6					6	272,8	228,9	188,6	115,9	732,6
90	85,9	157,2	230,2	385,2	146,7	289,3					6	215,6	109,0	162,5	85,9	385,2
	-	141,5	125,8	223,9	304,5	317,9					5	222,7	89,0	223,9	125,8	317,9

Tab.1: Einzel- und Gesamtergebnis nach MBS/Normaltiere ohne Scheinoperation

MBS, Normaltiere, Verläufe von:

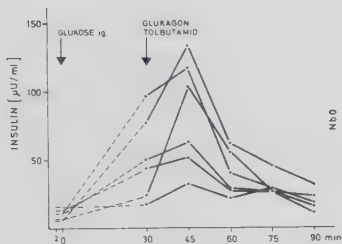


Abb. 27: Insulin

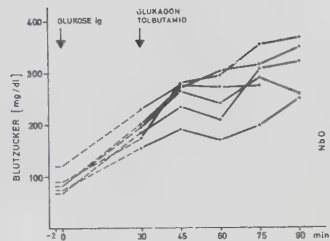


Abb. 28: Glukose

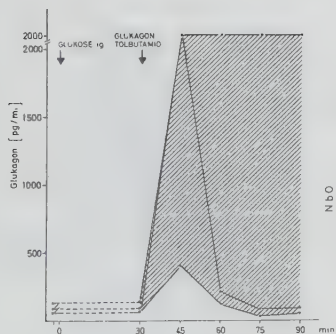


Abb. 29: Glukagon

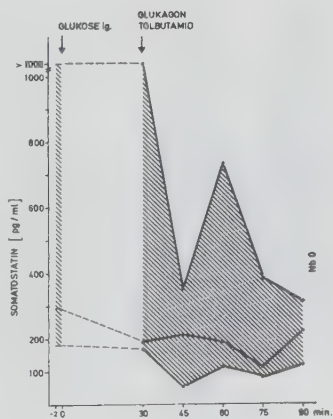


Abb. 30: Somatostatin

1112

nr. Zahl.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$x_{1,5}$	min	max
Insulin µU/l																
30	11,6	16,8	22,6	3,2	11,0	20,4	18,5	23,7	30,4	16,9	10	17,5	7,6	17,0	31,0	30,4
45	47,2	65,4	105,0	21,0	63,8	78,1	36,7	85,4	150,1	43,7	10	69,7	37,5	65,2	21,0	150,1
60	72,2	54,2	27,6	35,8	217,6	39,1	23,4	38,0	38,9	64,0	10	61,6	57,0	39,0	23,4	217,6
75	22,0	28,6	12,6	12,2	15,8	19,4	21,0	23,5	-	37,1	9	21,1	7,7	21,0	12,2	37,1
90	15,6	17,8	15,4	11,4	13,2	16,8	21,3	27,1	24,9	19,4	10	18,3	4,9	17,0	11,4	27,1
105	9,4	15,2	10,4	10,4	14,4	24,1	22,2	27,9	30,9	16,4	10	18,1	7,7	15,7	9,4	30,9
120	60	20,4	130	160	250	50	50	360	-	35	7	143,9	110,7	130,0	35	360
135	90	305	40	50	115	70	50	40	-	35	9	86,1	86,3	50,0	35	305
150	820	>2000	-	1700	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	9	1842,2	374,2	1957,1	880	>2000
165	230	980	-	150	1700	>2000	890	>2000	-	850	8	1100,0	732,0	910,0	150	>2000
180	30	520	-	80	880	1640	520	1230	580	310	9	643,3	528,3	532,5	30	1640
195	-	830	-	150	- 50	1760	780	650	-	140	7	622,9	598,1	650,0	50	1760
Glukose mg/dl																
30	83	102	84	80	90	84	82	-	80	94	9	86,6	7,4	83,8	80	102
45	14,6	15,1	172	178	181	166	173	-	161	176	9	167,6	11,6	172,0	14,6	181
60	201	175	243	203	244	277	231	256	-	224	9	228,2	31,3	231,0	175	277
75	236	209	272	264	274	307	315	325	-	115	9	257,4	65,2	272,0	115	325
90	265	263	320	249	268	349	347	425	439	338	10	328,3	65,5	321,0	249	439
105	306	337	342	322	339	352	370	442	464	380	10	365,4	51,1	343,0	306	464
Sonstige pg/ml																
30	>1000	>1000	404,1	660,7	700,0	500,0	228,0	332,0	308,0	430,0	10	556,3	276,3	442,0	228	>1000
45	>1000	>1000	847,1	102,1	445,2	638,0	656,0	139,0	480,0	188,0	10	549,5	338,1	489,0	102,1	>1000
60	926	>1000	582,9	68,9	138,9	352,0	272,0	228,0	438,0	494,0	10	450,1	312,9	374,0	68,9	>1000
75	230	494,3	106,9	74,5	128,5	302,0	208,0	190,0	-	418,0	9	239,1	142,0	208,0	74,5	494,3
90	>1000	>1000	563,9	175,2	467,7	620,0	790,0	186,0	126,0	368,0	10	529,7	326,0	473,1	126,0	>1000
105	-	>1000	510,9	294,6	86,5	352,0	594,0	224,0	266,0	163,0	9	387,9	279,6	294,6	86,5	>1000

Tab.2: Einzel- und Gesamtergebnis nach FBS/Normaltiere mit Schein-operation

MBS, Normaltiere mit Scheinoperation, Verläufe von:

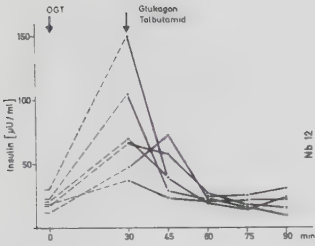


Abb. 31: Insulin

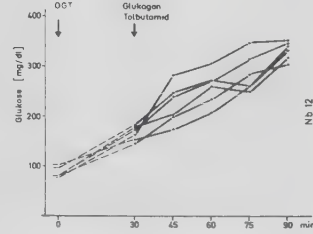


Abb. 32: Glukose

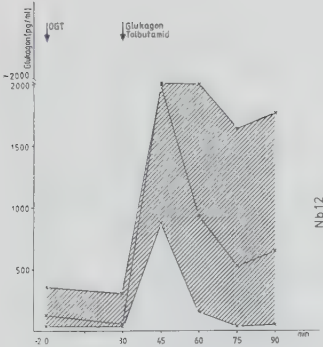


Abb. 33: Glukagon

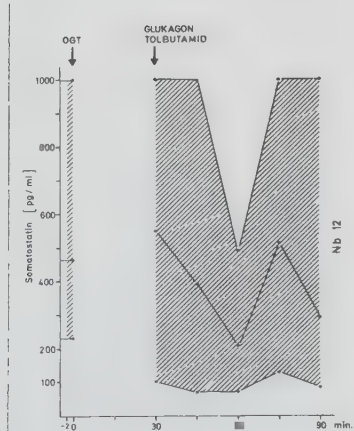


Abb. 34: Somatostatin

Tab. 3:

Einzel- operation	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	$\lambda_{0,5}$	min	max
Insulin µU/ml	6,6 7,2 10,2 6,6 7,8 7,0	7,1 6,1 7,4 6,0 7,8 9,2	8,2 7,2 9,0 7,5 6,2 7,4	8,8 6,8 7,4 8,0 9,6 10,6	4,2 6,0 6,2 7,6 8,6 7,6	8,2 8,0 8,0 8,2 8,2 8,4					6 6 6 6 6 6	7,3 6,9 8,0 7,2 8,0 8,4	1,8 0,8 1,4 0,9 1,1 1,3	7,5 6,9 7,7 7,1 8,0 7,7	4,2 6,0 6,2 6,0 6,2 7,0	6,6 8,0 10,2 8,2 9,6 10,6
Glukose pg/ml	317 556 471 499 514 650	305 407 439 642 706 734	315 389 508 534 787 796	301 409 442 595 543 630	278 389 450 457 601 576	175 452 427 486 468 503					6 6 6 6 6 6	281,8 438,7 467,5 535,5 603,5 648,2	54,2 53,0 32,7 70,5 122,2 105,7	302,0 408,0 454,0 505,5 557,5 640,0	175 389 427 457 468 503	317 526 508 642 787 796
Somatostatin pg/ml	427,7 170,6 203,2 366,2 303,2 465,1	325,5 379,6 230,4 164,4 182,4 141,6	336,1 597,7 228,1 155,4 94,9 224,2	521,2 739,6 352,0 278,7 236,9 173,5	553,0 493,2 532,9 473,9 328,5 313,0	460,0 1000,0 668,5 565,4 725,8 571,7					6 6 6 6 6 6	437,4 563,6 369,2 324,0 312,0 314,9	93,6 288,4 191,5 63,4 219,6 171,3	433,0 545,5 231,6 283,2 249,6 240,1	325,5 170,6 203,2 155,4 94,9 141,6	553,0 > 1000,0 668,5 565,4 725,8 571,7

Tab. 3: Einzel- und Gesamtergebnis nach MBS/diabet. Tiere ohne Schein-
operation

MBS, diabetische Tiere, Verläufe von:

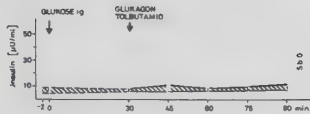


Abb. 35: Insulin

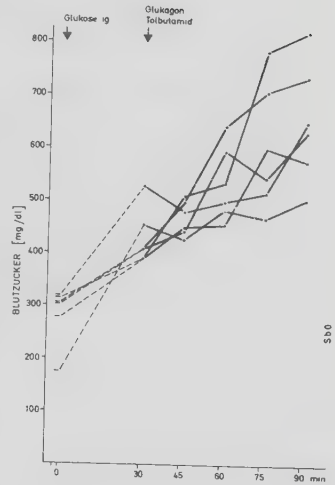


Abb. 36: Glukose

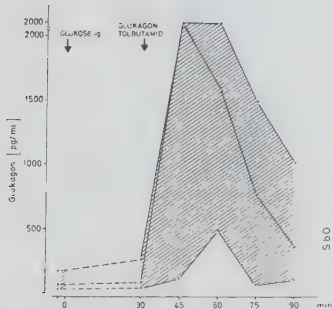


Abb. 37: Glukagon

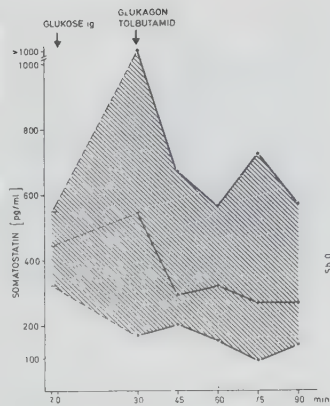


Abb. 38: Somatostatin

№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	$\bar{x}$	s	$\lambda_{0.5}$	min	max
Insulin µg/ml	7.5	9.8	9.8	10.0	11.4	14.1	11.1				7	10.7	1.7	10.0	9.2	14.1
	7.5	10.8	12.2	8.6	10.8	14.8	15.4				7	11.4	3.1	11.0	7.0	15.4
	8.5	9.8	11.6	9.0	9.6	10.8	13.8				7	10.5	1.8	9.8	8.8	13.8
	9.4	9.2	10.2	9.2	10.2	13.5	13.3				7	10.7	1.9	10.2	9.2	13.5
	10.2	10.2	10.8	8.0	9.8	13.6	13.8				7	10.9	2.1	10.3	8.0	13.8
	9.4	8.8	9.0	8.4	10.0	13.3	14.4				7	10.5	2.4	9.8	8.4	14.4
Glukagon µg/ml	110	120	85	60	50	310	-				6	122.5	95.8	90.0	50	310
	90	90	90	90	90	210	85				7	106.4	45.7	90.0	85	210
	>200	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000				7	2000.0	0.0	>2000.0	>2000	>2000
	705	1100	1050	>2000	>2000	>2000	1800				7	1521.4	553.7	1800.0	700	>2000
	90	205	165	950	590	>2000	510				7	644.3	668.6	510.0	90	>2000
	36	95	40	380	>200	>2000	400				7	453.0	698.6	220	36	>2000
Glukosa mg/dl	12	164	137	142	124	227	303				7	175.6	66.1	142	124	303
	31	435	382	405	379	426	509				7	407.0	60.3	405	313	509
	40	465	409	413	356	469	432				7	420.7	39.1	413	356	469
	43	454	367	379	357	516	476				7	426.3	60.4	435	357	516
	43	561	377	367	360	555	486				7	455.0	80.4	439	377	561
	43	555	402	383	371	605	529				7	476.7	92.3	492	371	605
Сортиростатин µg/ml	72.4	>1000	>1000	779.5	>1000	394.0	>1000				7	850.8	226.4	>1000	394	>1000
	>100	72.3	923.2	>1000	613.5	358.0	914				7	790.3	239.3	914	358	>1000
	367.9	327.0	693.9	646.4	386.5	176.0	434				7	438.6	179.7	386.5	176	693
	240.1	639.2	631.9	378.2	525.1	1162.0	430				7	430.9	168.3	430	162	641
	307.6	627.4	686.2	673.5	378.2	140.0	258				7	438.7	221.6	378	140	686
	212.3	309.7	-	484.2	639.2	120.0	394				6	359.9	187.9	351.9	120	639

Tab. 4: Einzel- und Gesamtergebnis nach MS/diabet. Tiere mit Scheinoperation

MBS, diabetische Tiere mit Scheinoperation, Verläufe von:

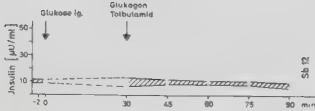


Abb. 39: Insulin

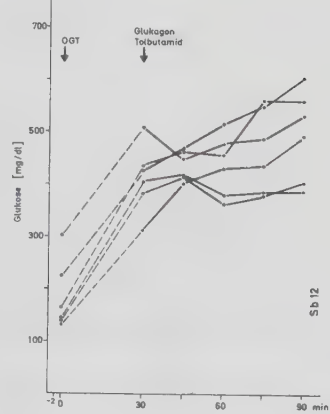


Abb. 40: Glukose

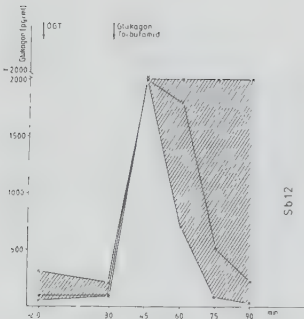


Abb. 41: Glukagon

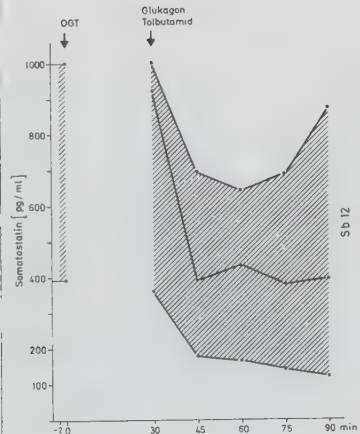


Abb. 42: Somatostatin

Gr. Zahl	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	$\bar{x}$	s	s_{rel}	min	max
Insulin µU/l	1-2	1-2	17,2	8,2							4	10,7	7,0	9,1	<2,0	17,2
	3	7,3	11,4	13,4	19,8						4	20,6	16,0	13,2	7,3	43,4
	4	33,0	40,2	92,0	296,4						4	115,5	123,7	43,8	33,0	296,8
	6	53,4	45,6	55,0	223,6						4	94,4	86,2	54,2	45,4	223,6
	7	44,6	28,6	41,6	216,8						4	82,9	89,5	43,1	28,6	216,8
Glukagon pg/ml	9	29,4	29,4	40,0	441,0						4	135,0	204,1	29,7	29,4	441,0
	-2	40	>2000	550	800						4	847,5	830,9	67%	40	>2000
	3	>2000	230	150	360						4	685,0	880,9	270	150	>2000
	4	>2000	>2000	>2000	>2000						4	>2000,0	0	>2000	>2000	>2000
	6	>2000	>2000	>2000	1100						4	1775,0	450,0	1650	1100	>2000
Glukose mg/dl	7	1050	710	410	1500						4	917,5	468,1	860	410	1500
	7	370	>2000	>2000	1350						4	1555,0	550,0	1590	870	>2000
	-2	107	90	116	91						4	101,0	12,7	91,5	90	116
	3	138	71	237	171						4	154,3	69,1	154,5	71	237
	4	166	131	291	211						4	199,7	69,1	183,5	131	291
Somatostatin pg/ml	6	170	137	272	196						4	193,8	57,5	183,0	137	272
	7	207	134	329	184						4	213,5	82,8	195,5	134	329
	9	150	150	332	113						4	186,3	98,7	150,0	113	332
	-2	511,2	371,4	295,5	216,1						4	348,7	125,9	33,4	216,1	511,8
	3	736,4	95,8	306,0	138,6						4	319,2	292,5	160,0	95,8	736,4
transplantation	4	447,2	203,8	231,1	600,7						4	370,7	188,1	244,8	203,8	600,7
	6	401,5	647,5	244,4	90,5						4	345,9	237,8	321,4	90,5	647,5
	7	312,5	97,2	125,8	109,4						4	161,2	101,5	115,5	97,2	312,5
	9	282,1	294,3	144,6	137,1						4	214,5	85,3	148,4	137,1	294,3

Tab.5: Einzel- und Gesamtergebnis nach MBS/diabet. Tiere mit Pankreas-
transplantation

MBS, diabetische Tiere mit PTP, Verläufe von:

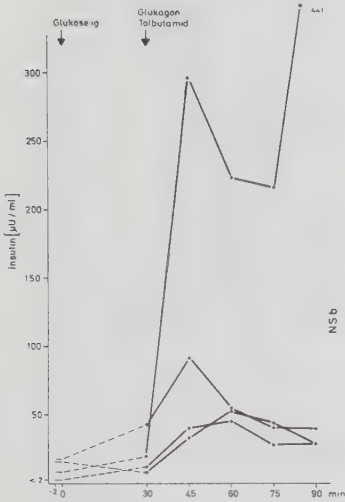


Abb. 43: Insulin

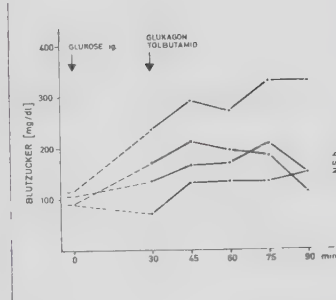


Abb. 44: Glukose

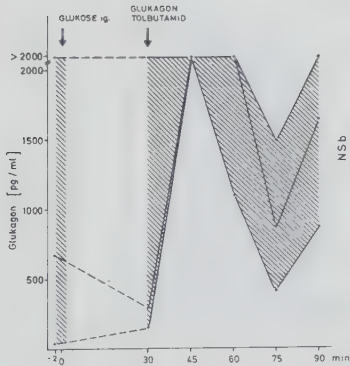


Abb. 45: Glukagon

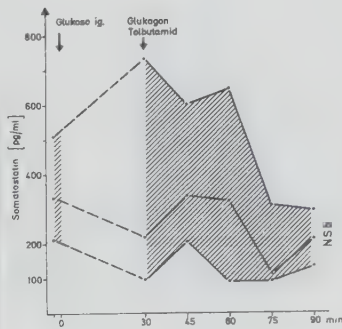


Abb. 46: Somatostatin

WBS

WBS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	n	x	s	s _{0,5}	min	max
Insulin µU/l	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	5,0	<2,0	<2,0				7	2,4	1,1	<2,0	<2,0	5,0
	30	49,0	152,8	97,4	175,8	10,0	111,8				7	103,3	57,5	111,8	10,0	175,8
	45	-	484,0	350,2	405,2	59,8	272,4				6	310,2	145,2	298,2	59,8	484,0
	60	-	-	100,8	122,2	117,8	99,2				5	103,6	17,5	100,8	78,0	122,2
	75	-	-	70,4	70,8	36,0	39,4				5	56,5	17,3	66,0	36,0	70,8
	90	-	-	64,0	45,0	80,2	47,2				5	56,5	15,4	47,2	45,0	80,2
	-2	-	-	85	80	95	315				5	120,0	112,4	85,0	25	315
	30	-	-	60	40	65	340				6	103,3	118,6	62,5	<20	340
	45	-	-	>2000	>2000	>2000	100				6	1683,0	775,7	1810,0	100	>2000
	60	-	-	>2000	430	330	>2000				5	962,0	957,7	430,0	50	>2000
	75	-	-	40	95	60	>2000				5	444,0	870,0	60,0	25	>2000
	90	-	-	<20	50	70	1406				5	318,0	605,0	55,0	<20	1400
Glukose mg/dl	71	70	59	65	54	87	68				7	67,7	10,5	68,0	54	87
	172	220	187	166	198	184	183				7	187,7	17,8	184,0	166	220
	45	-	160	106	158	269	213				6	174,3	57,9	159,0	106	260
	60	-	146	61	89	305	171				5	154,4	94,9	146,0	61	305
	75	-	105	52	52	271	172				5	130,6	92,5	105,0	52	271
	90	-	75	61	60	227	189				5	122,4	79,5	75,0	60	227
Somatostatlin pg/ml	238,2	387,0	220,4	256,5	432,6	133,2	337,3				7	358,3	250,1	256,3	133,2	884,0
	30	151,2	530,9	191,2	317,7	917,1	67,2	545,8			7	391,2	294,5	317,7	67,2	917,1
	45	-	496,7	72,7	224,6	309,8	38,8	166,6			6	218,2	168,6	183,3	38,8	496,7
	60	-	-	44,5	174,1	1000,0	118,6				5	275,1	409,1	118,6	38,8	1000,0
	75	-	-	56,6	235,5	368,0	<10,0	118,3			5	157,6	144,9	118,3	<10,0	368,0
	90	-	-	356,3	236,5	534,9	<10,0	595,5			5	346,6	236,1	356,3	<10,0	595,5

Tab.6: Einzel- und Gesamtergebnis nach WBS/Normaltiere mit Pankreas-
transplantation

MBS, Normaltiere mit PTP, Verläufe von:

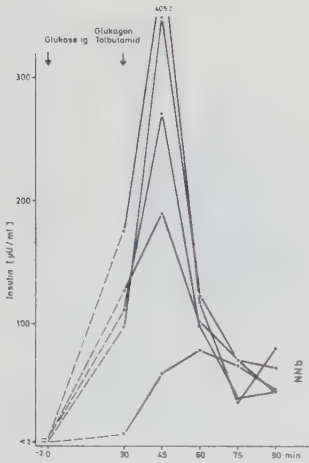


Abb. 47: Insulin

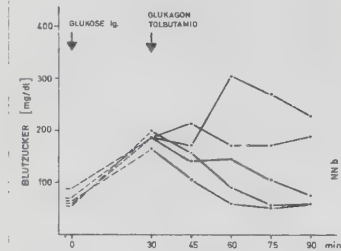


Abb. 48: Glukose

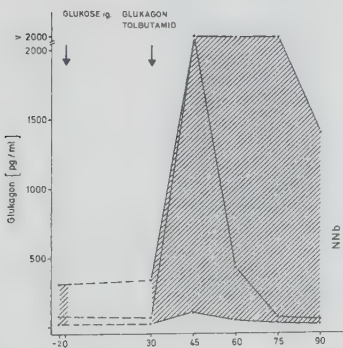


Abb. 49: Glukagon

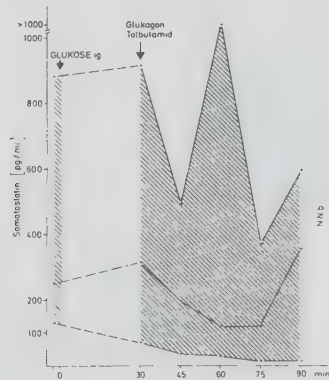


Abb. 50: Somatostatin

MBS, qualitative Verläufe der Mittelwerte von:

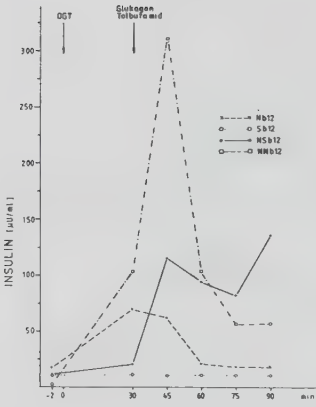


Abb. 51: Insulin

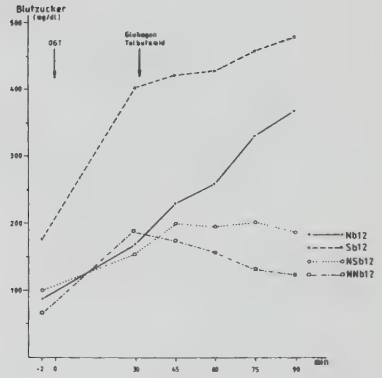


Abb. 52: Glukose

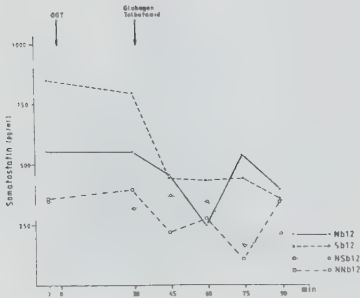


Abb. 53: Somatostatin

bei den vier Vergleichsgruppen
 Nb = Normaltiere
 Sb = Diabetische Tiere
 NSb = Diabetische Tiere mit PTP
 NNB = Normaltiere mit PTP

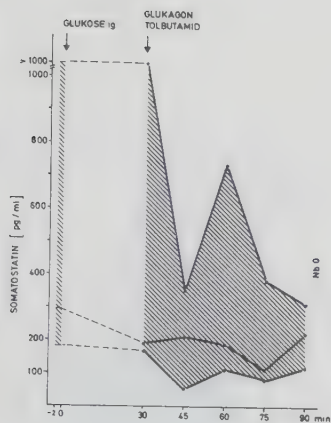


Abb. 54: Nb 0

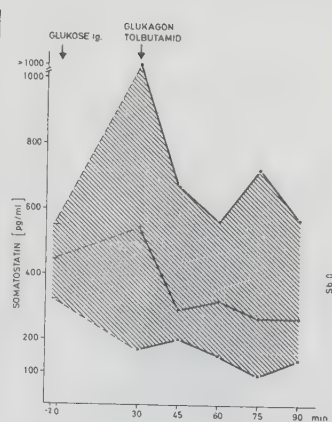


Abb. 55: Sb 0

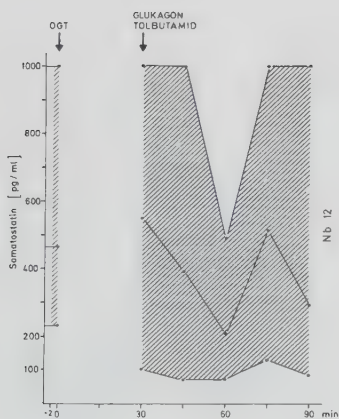


Abb. 56: Nb 12

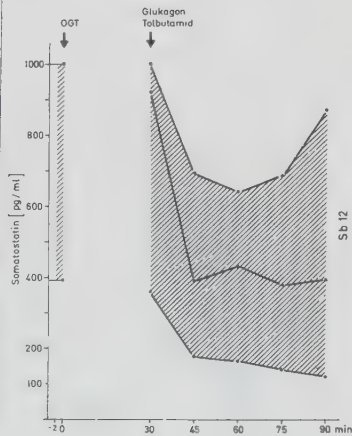


Abb. 57: Sb 12

Somatostatinverläufe der Gruppen Nb 0, Sb 0, Nb 12 und Sb 12

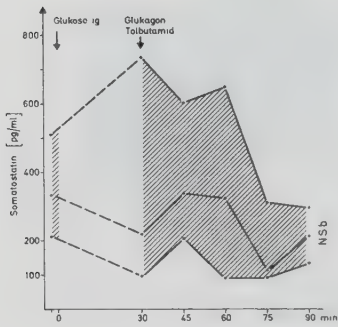


Abb. 58: NSb 12

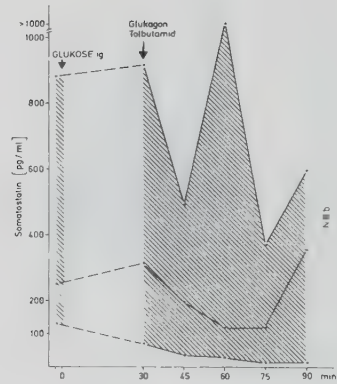


Abb. 59: NNb 12

Somatostatinverläufe der Gruppen NSb 12 und NNb 12

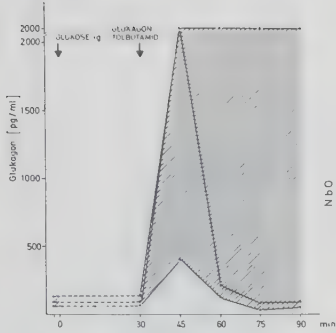


Abb. 60:

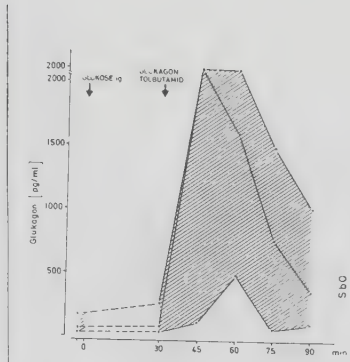


Abb. 61:

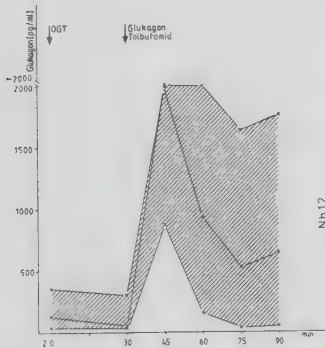


Abb. 62:

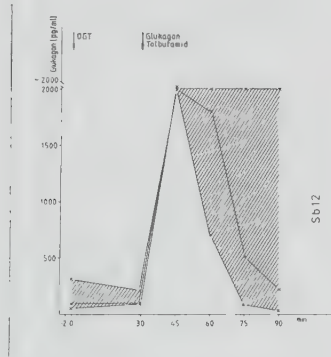


Abb. 63:

Glukagonverläufe der Gruppen Nb 0, Sb 0, Nb 12 und Sb 12

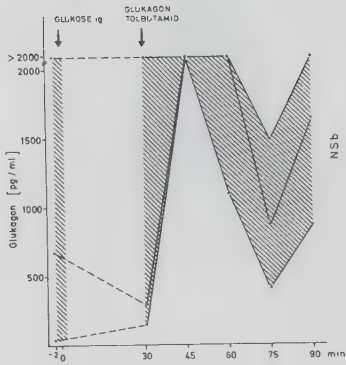


Abb. 64:

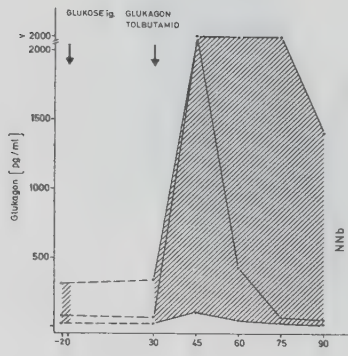


Abb. 65:

Glukagonverläufe der Gruppen Nsb 12 und Nnb 12

8.3. Signifikanzüberprüfung mittels Vergleich der Flächen-
integrale der einzelnen Gruppen untereinander

Insulin A		Insulin B					
	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12	
Nb 0		X	n.s.	++			
Nb 12		X		+++	++	n.s.	
Sb 0			X		n.s.		
Sb 12				X	n.s.		
NSb 12						n.s.	
NNb 12						X	

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		X	+	++		
Nb 12			X		+++	+
Sb 0				X	n.s.	
Sb 12					X	++
NSb 12						n.s.
NNb 12						X

Insulin C							
	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12	
Nb 0		n.s.	++				
Nb 12				+++	n.s.	+++	
Sb 0					n.s.		
Sb 12					++		
NSb 12						n.s.	
NNb 12							

Kruskal-Wallis für Insulin A: Signifikanz $p \leq 0,000$
Kruskal-Wallis für Insulin B: Signifikanz $p \leq 0,000$
Kruskal-Wallis für Insulin C: Signifikanz $p \leq 0,000$

+ = $p \leq 0,05$
++ = $p \leq 0,01$
+++ = $p \leq 0,001$
n.s. = nicht signifikant

Kruskal-Wallis für Insulin A: Signifikanz $p \leq 0,000$
 Kruskal-Wallis für Insulin B: Signifikanz $p \leq 0,000$
 Kruskal-Wallis für Insulin C: Signifikanz $p \leq 0,000$

+ = $p \leq 0,05$
 ++ = $p \leq 0,01$
 +++ = $p \leq 0,001$
 n.s. = nicht signifikant

Tab.7: Vergleich der Flächenintegrale von Insulin über verschiedene Zeiträume (A = 0-30; B = 30-90; C = 0-90 Minuten)

Glukagon B

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		n.s.				
Nb 12				n.s.	n.s.	n.s.
Sb 0						
Sb 12					n.s.	
NSb 12						n.s.
NNb 12						

Glukagon A

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		n.s.	n.s.			
Nb 12				n.s.	n.s.	n.s.
Sb 0						
Sb 12					n.s.	
NSb 12						n.s.
NNb 12						

Glukagon C

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		n.s.	n.s.			
Nb 12				n.s.	n.s.	n.s.
Sb 0						
Sb 12					n.s.	
NSb 12						n.s.
NNb 12						

Kruskal-Wallis für Glukagon A: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Glukagon B: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Glukagon C: Signifikanz $p \leq 0,5$

+ = $p \leq 0,05$
 ++ = $p \leq 0,01$
 +++ = $p \leq 0,001$
 n.s. = nicht signifikant

Tab.8: Vergleich der Flächenintegrale von Glukagon über verschiedene Zeiträume (A = 0 - 30; B = 30 - 90; C = 0 - 90 Minuten)

Glukose A						
	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		n.s.	++			
Nb 12				+++	n.s.	++
Sb 0					n.s.	
Sb 12					++	
NSb 12						n.s.
NNb 12						

Glukose B						
	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		n.s.	+			
Nb 12				++	n.s.	+
Sb 0					n.s.	
Sb 12					+	
NSb 12						n.s.
NNb 12						

Glukose C						
	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0		n.s.	++			
Nb 12				++	n.s.	+
Sb 0					n.s.	
Sb 12					++	
NSb 12						n.s.
NNb 12						

Kruskal-Wallis für Glukose A: Signifikanz $p \leq 0,001$
 Kruskal-Wallis für Glukose B: Signifikanz $p \leq 0,000$
 Kruskal-Wallis für Glukose C: Signifikanz $p \leq 0,000$

+ = $p \leq 0,05$
 ++ = $p \leq 0,01$
 +++ = $p \leq 0,001$
 n.s. = nicht signifikant

Tab.9: Vergleich der Flächenintegrale von Glukose über verschiedene Zeiträume (A = 0 - 30; B = 30 - 90; C = 0 - 90)

Somatostatatin A

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0	X	n.s.	n.s.			
Nb 12		X		n.s.	n.s.	n.s.
Sb 0			X			
Sb 12				X	n.s.	n.s.
NSb 12					X	
NNb 12						X

Somatostatatin B

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0	X	n.s.	n.s.			
Nb 12		X		+	n.s.	n.s.
Sb 0			X	++		
Sb 12				X	++	
NSb 12					X	n.s.
NNb 12						X

Somatostatatin C

	Nb 0	Nb 12	Sb 0	Sb 12	NSb 12	NNb 12
Nb 0	X	n.s.	n.s.			
Nb 12		X		n.s.	n.s.	n.s.
Sb 0			X	+		
Sb 12				X	+	
NSb 12					X	n.s.
NNb 12						X

Kruskal-Wallis für Somatostatatin A: Signifikanz $p \leq 0,5$
 Kruskal-Wallis für Somatostatatin B: Signifikanz $p \leq 0,05$
 Kruskal-Wallis für Somatostatatin C: Signifikanz $p \leq 0,1$

+ = $p \leq 0,05$
 ++ = $p \leq 0,01$
 +++ = $p \leq 0,001$
 n.s. = nicht signifikant

Tab.10: Vergleich der Flächenintegrale von Somatostatatin über verschiedene Zeiträume (A = 0-30; B = 30-90; C = 0-90 Minuten)

8.4. Statistik der Flächenintegrale

	Insulin A				Insulin B				Insulin C			
	$\bar{x}$	SD	n									
	$\bar{x}_{0,5}$	max	min									
Nb 0	732,9	424,7	5		2568,9	1209,6	5		3301,8	1470,8	5	
	601,5	1278,0	264,0		3060,0	4093,5	1069,5		3324,0	5158,5	1525,5	
Nb 12	782,6	470,1	10		1138,3	942,7	10		1920,8	1033,4	10	
	828,5	1795,5	267,0		947,0	3624,0	317,3		1618,0	4416,0	590,0	
Sb 0	- 6,0	21,3	6		31,2	104,4	5		20,0	113,9	6	
	- 10,5	27,0	- 30,0		- 3,0	1186,0	- 184,0		- 12,0	213,0	- 105,0	
Sb 12	9,4	35,5	7		1,4	93,4	7		10,8	124,5	7	
	10,5	- 39,0	64,5		- 24,0	171,0	- 84,0		- 56,3	235,5	- 100,0	
NSb 12	148,5	207,7	4		4917,0	6086,7	4		5065,5	6122,3	4	
	157,5	393,0	- 114		2162,0	14022,0	1321,5		2426,0	14196,0	1207,5	
NNb 12	1524,0	892,4	5		7582,5	2575,6	5		9106,5	3415,9	5	
	1647,0	2562,0	120,0		8217,0	10005,0	3357,0		10077,0	12567,0	3477,0	

Tab.11: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median und Grenzwerte der integrierten Flächen von Insulin über die Zeiträume
 A = 0 - 30; B = 30 - 90; C = 0 - 90 Minuten der verschiedenen Tiergruppen und Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe

	Glukagon A				Glukagon B			Glukagon C		
	$\bar{x}$	SD	n							
Nb 0	112,0	146,4	6		34614,6	27172,2	6	37893,8	28915,4	6
	150,0	225,0	max - 75,0		30824,5	84300,0	6300,0	30899,5	84450,0	6450,0
Nb 12	- 1725,0	2610,3	4		54937,5	22119,4	7	53726,8	22300,4	7
	- 1837,5	1575,0	- 4800,0		54937,5	95175,0	20350,0	52912,5	95175,0	19200,0
Sb 0	558,3	1810,6	6		59460,7	20343,3	6	60018,8	21642,8	6
	287,5	3375,0	- 1950,0		61762,5	84750,0	29362,5	62437,5	88125,0	27412,5
Sb 12	- 187,5	761,5	6		59063,7	20631,3	6	58876,3	20465,5	6
	262,5	600,0	- 1500,0		56137,5	87975,0	36195,0	56475,0	86475,0	35895,0
NSb 12	- 2437,5	23274,2	4		36337,5	52776,8	4	33900,0	75195,4	4
	- 16275,0	29400,0	- 26550,0		41550,0	94875,0	- 32625	35250,0	124275,0	- 59175,0
NNb 12	- 375,0	386,1	5		41362,5	30769,5	5	41137,5	30954,4	5
	- 375,0	375,0	- 600,0		33750,0	84150,0	1650,0	33150,0	84525,0	1575,0

Tab. 12: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median und Grenzwerte der integrierten Flächen von Glukagon über die Zeiträume
 A = 0 - 30; B = 30 - 90; C = 0 - 90 Minuten der verschiedenen Tiergruppen und Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe

	Glukose A			Glukose B			Glukose C		
	$\bar{x}$	SD	n						
Nb 0	1548,0	277,7	5	10731,0	2254,8	5	12279,0	2374,2	5
	$\frac{x_0 + 5}{1710,0}$	$\frac{\max}{1770,0}$	$\frac{\min}{1245,0}$	10987,5	12622,5	7057,5	12757,5	14272,5	8307,5
Nb 12	1215,0	230,2	8	10238,4	1920,2	8	11453,4	2066,7	8
	1275,0	1470,0	795,0	9990,0	12840,0	7275,0	11407,5	14070,0	8070,0
Sb 0	2202,5	1179,4	6	15263,8	2599,6	6	17466,3	2801,3	6
	1642,5	4155,0	1110,5	15404,5	17992,5	12180,0	16927,8	21532,5	14842,5
Sb 12	3471,4	531,8	7	15623,6	2898,2	7	19095,0	3030,8	7
	3675,0	4065,0	2715,0	15075,0	19785,0	10515,0	19020,0	23850,0	13605,0
NSb 12	798,7	909,8	4	5598,8	3642,4	4	6397,5	4505,3	4
	832,5	1815,0	- 285,0	4710,0	10687,5	2287,5	5542,5	12502,5	2002,5
NNb 12	1755,0	291,4	5	5232,0	3662,9	5	6987,0	3561,7	5
	1725,0	2160,0	1455,0	4290,0	10537,5	1087,5	6210,0	11992,5	2602,5

Tab. 13: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median und Grenzwerte der integrierten Flächen von Glukose über die Zeiträume A = 0 - 30; B = 30 - 90; C = 0 - 90 Minuten der verschiedenen Tiergruppen und Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe

	Somatostatine A				Somatostatine B				Somatostatine C			
	$\bar{x}$	SD	n									
Nb 0	- 1047,6	1431,8	5		- 2233,5	5887,9	5		- 3281,1	6267,1	5	
	$\bar{x}_{\min}$ - 807,5	max 501,0	- 2853,0		- 1567,5	5538,8	- 10691,1		- 1492,5	3384,8	- 13544,3	
Nb 12	- 126,4	5379,3	8		- 6970,5	14574,2	9		- 7082,8	19174,6	9	
	412,5	6645,0	- 8379,0		- 3967,5	14745,0	- 31887,8		- 7597,5	21165,0	- 40266,8	
Sb 0	1893,0	4161,3	6		- 4570,8	9048,8	6		- 2677,8	12286,5	6	
	2043,8	8100,0	- 3856,5		- 6894,4	13583,3	- 11409,8		- 7142,7	21683,3	- 11661,8	
Sb 12	- 868,3	3738,7	6		- 23257,8	9620,9	6		- 24126,1	12331,5	6	
	- 915,0	3307,5	- 5797,5		- 26086,9	- 10167,0	- 33060,0		- 26531,5	- 6859,5	- 37058,3	
NSb 12	- 442,5	3117,9	4		- 3750,6	3247,9	4		- 4193,1	3978,4	4	
	- 502,5	3369,0	- 4134,0		- 5230,9	1110,8	- 5651,3		- 3727,5	- 51,8	- 9264,7	
NNb 12	1959,6	3372,8	5		- 2046,0	7078,6	5		- 86,4	10172,0	5	
	921,0	7276,5	- 990,0		- 5625,7	10101,0	- 6887,3		- 2498,3	17368,5	- 7415,3	

Tab.14: Mittelwerte, Standardabweichungen, Median und Grenzwerte der integrierten Flächen von Somatostatine über die Zeiträume A = 0 - 30; B = 30 - 90; C = 0 - 90 Minuten der verschiedenen Tiergruppen und Anzahl der Versuchstiere pro Gruppe

L e b e n s l a u f

Am 15. November 1952 wurde ich in Vohenstrauß/Opf als Sohn des Zollbeamten Josef Paul und seiner Ehefrau Erna, geb. Wittmann, geboren.

Von 1959 - 1963 besuchte ich die Volksschule in Kronach und in Hof. Anschließend trat ich in das math.-naturwiss. Schiller-Gymnasium in Hof über.

Im Juni 1972 schloß ich meine schulische Ausbildung mit der bestandenen Reifeprüfung ab.

Vom 1.7.1972 bis 30.6.1974 leistete ich meinen Wehrdienst in der Deutschen Luftwaffe ab.

Mein Studium der Humanmedizin begann ich am 1. Mai 1977 an der Universität Erlangen-Nürnberg, welches ich am 2. Mai 1983 mit der erfolgreichen ärztlichen Prüfung abschloß.

Am 9. Mai 1983 wurde mir die Approbationsurkunde ausgehändigt.

Seit 1. Juni 1983 bin ich als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

Druck: Offsetdruckerei Karl Döres, 8520 Erlangen, Jägerstr. 3, Inh. B. Lengenfelder